

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2002年4月25日 (25.04.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/32872 A1

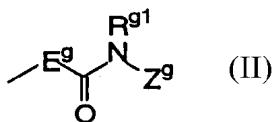
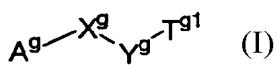
- (51)国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 213/74,  
213/75, 215/48, 239/47, 401/12, 401/14, 413/12, 405/12,  
409/12, 413/12, 417/12, 417/14, 471/14, 491/048, 495/04,  
A61K 31/4709, 31/47, 31/5377, 31/496, 31/4545, 31/519,  
31/44, 31/437, 31/4439, 31/505, A61P 9/00, 9/10, 35/00,  
27/02, 29/00, 19/02
- (21)国際出願番号: PCT/JP01/09221
- (22)国際出願日: 2001年10月19日 (19.10.2001)
- (25)国際出願の言語: 日本語
- (26)国際公開の言語: 日本語
- (30)優先権データ:  
特願2000-320420 2000年10月20日 (20.10.2000) JP  
特願2000-386195 2000年12月20日 (20.12.2000) JP  
特願2001-46685 2001年2月22日 (22.02.2001) JP
- (71)出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-0002 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).
- (72)発明者; および  
(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 船橋泰博 (FU-NAHASHI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒453-0831 愛知県名古屋市中村区中村中町1-20 Aichi (JP). 鶴岡明彦 (TSU-RUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻3丁目19-1, 2-203 Ibaraki (JP). 松倉正幸 (MAT-SUKURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県つくば市東光台2丁目9-10 Ibaraki (JP). 羽田 融 (HANEDA, Toru) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷2丁目4-8 Ibaraki (JP). 福田吉男 (FUKUDA, Yoshio) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代2丁目25-3-403 Ibaraki (JP). 鎌田淳一 (KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば市天久保2丁目23-5-306 Ibaraki (JP). 高橋恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県牛久市田宮3丁目10-7-512 Ibaraki (JP). 松嶋知広 (MATSUSHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県牛久市田宮2丁目10-2 Ibaraki (JP). 宮崎和城 (MIYAZAKI, Kazuki) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前9-7, 2-211 Ibaraki (JP). 野本研一 (NOMOTO, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒305-0032 茨城県つくば市竹園1丁目6-2, 901-505 Ibaraki (JP). 渡辺達夫 (WATANABE, Tatsuo) [JP/JP]; 〒270-1323 千葉県印西市木下東4丁目14-9 Chiba (JP). 尾葉石浩 (OBAISHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3丁目5-9-104 Ibaraki (JP). 山口温美 (YAMAGUCHI, Atsumi) [JP/JP]; 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2丁目2-20-403 Ibaraki (JP). 鈴木佐知 (SUZUKI, Sachi) [JP/JP]; 〒300-0032 茨城県土浦市湖北2丁目9-1-703 Ibaraki (JP). 中村勝次 (NAKAMURA, Katsuji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代1丁目14-10-A202 Ibaraki (JP). 三村房代 (MIMURA, Fusayo) [JP/JP]; 〒300-3257 茨城県つくば市筑穂2丁目19-1-203 Ibaraki (JP). 山本裕之 (YAMAMOTO, Yuji) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前9-7, 2-210 Ibaraki (JP). 松井順二 (MATSUI, Junji) [JP/JP]; 〒302-0006 茨城県取手市青柳393-2-B101 Ibaraki (JP). 松井賢司 (MATSUI, Kenji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3丁目23-1-307 Ibaraki (JP). 吉葉孝子 (YOSHIBA, Takako) [JP/JP]; 〒300-3253 茨城県つくば市大曾根3836 Ibaraki (JP). 鈴木康之 (SUZUKI, Yasuyuki) [JP/JP]; 〒509-0124 岐阜県各務原市鵜沼山崎町6丁目8-1-6F Gifu (JP). 有本 達 (ARIMOTO, Itaru) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前29-7-403 Ibaraki (JP).
- (74)代理人: 長谷川芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiaki et al.) ; 〒104-0061 東京都中央区銀座二丁目6番12号 大倉本館 創英國際特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54)Title: NITROGENOUS AROMATIC RING COMPOUNDS

(54)発明の名称: 含窒素芳香環誘導体

WO 02/32872 A1



group, or the like; and  $T^{g1}$  is a group of the general formula (I) or the like: (I) [wherein  $E^g$  is a single bond,  $-\text{N}(\text{R}^{g2})-$ , or the like;  $R^{g1}$  and  $R^{g2}$  are each independently hydrogen, optionally substituted  $C_{1-6}$  alkyl, or the like; and  $Z^g$  is  $C_{1-8}$  alkyl,  $C_{3-8}$  alicyclic hydrocarbyl,  $C_{6-14}$  aryl, or the like].

(57)Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or salts thereof, or hydrates of both: (I) wherein  $A^g$  is an optionally substituted 5- to 14-membered heterocyclic group, or the like;  $X^g$  is  $\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ , or the like;  $Y^g$  is optionally substituted  $C_{6-14}$  aryl, a 5- to 14-membered heterocyclic

[続葉有]



(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

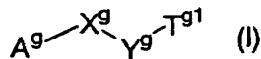
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

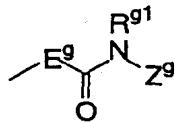
---

(57) 要約:

一般式



[式中 A<sup>g</sup> は、置換基を有していてもよい 5ないし 14 員複素環式基などを意味する； X<sup>g</sup> は、 -O-、 -S-などを意味する； Y<sup>g</sup> は、置換基を有していてもよい C<sub>6-14</sub> アリール基または 5ないし 14 員複素環式基などを意味する； T<sup>g1</sup> は、式



(式中、 E<sup>g</sup> は、单結合または式 -N (R<sup>g2</sup>) -などを意味する。 R<sup>g1</sup> および R<sup>g2</sup> はそれぞれ独立して水素原子、または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基などを意味する。 Z<sup>g</sup> は、 C<sub>1-8</sub> アルキル基、 C<sub>3-8</sub> 脂環式炭化水素基、 C<sub>6-14</sub> アリール基などを意味する。) で表わされる基などを意味する。] で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 明細書

### 含窒素芳香環誘導体

#### 技術分野

本発明は、血管新生の異常増殖を伴う各種疾患に対する予防および治療に有効な新規化合物、およびかかる新規化合物を含有してなる血管新生阻害剤、抗腫瘍剤などの医薬組成物に関する。

#### 背景技術

血管新生は胎児期の血管樹形成や各臓器の形態的、機能的発達時に不可欠な生物学的現象である。新生血管は内皮細胞の遊走、増殖、管腔形成などの複数の過程を経て構築され、その過程にはマスト細胞、リンパ球、間質細胞などの関与も重要であることが報告されている(J. Folkman and Y. Shing, J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992)。成熟個体では女性性周期において生理的な血管新生が生じるが、成熟個体においては血管新生の病的増加が様々な疾患の発症あるいは進行過程に関与していることが知られている。具体的には癌、リウマチ性関節炎、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性網膜症、血管腫、乾せんなどが血管新生の異常を伴う疾患としてあげられる(J. Folkman, N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995)。特に固形癌の増殖は血管新生に依存する事が報告されており、血管新生阻害剤が難治性固形癌に対する新しい治療薬になると期待されている(Folkman J., J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990)。

ウレア構造を有する化合物に関する先行技術は、WO 9900357 および WO 0043366 公報などがある。

WO 9900357 号公報には、raf キナーゼに対する阻害作用を示し抗腫瘍効果を有するビフェニルウレア誘導体が記載されているが、血管新生阻害作用に対する作用は開示されていない。WO 0043366 号公報には、インビトロで A 375 ヒトメラノーマ細胞に対する核形態変化作用が弱く、血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGFと略す) で刺激した内皮細胞に対して増殖抑制作用を示し、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されているが、VEGF以外の血管新

生因子に対する作用は開示されていない。

## 発明の開示

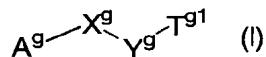
上記の如く、医薬として有用な血管新生阻害化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れた血管新生阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。

本発明の目的は、（1）強力な血管新生抑制作用を有するもしくは強力な血管新生抑制作用と腫瘍細胞増殖抑制作用の両作用を有することにより抗腫瘍活性を示し、（2）物性、体内動態、安全性などにおいても医薬としての資質に優れた有用性を示し、（3）血管新生の異常増殖を伴う各種疾患の改善、予防および治療に有用である、血管新生阻害化合物を探索し見出すことにある。

本発明者らは、上記事情に鑑み精力的に研究を重ねた結果、下式一般式（I）で表される新規な化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を合成することに成功するとともに、更に、下式一般式（I）もしくはその塩またはそれらの水和物が優れた血管新生阻害作用を示すことを見出し、本発明を完成した。

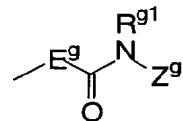
すなわち本発明は、

<1> 一般式

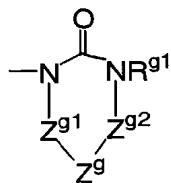


[式中  $\text{A}^g$  は、置換基を有していてよい  $\text{C}_{6-14}$  アリール基または置換基を有していてよい 5ないし 14 員複素環式基を意味する；  $\text{X}^g$  は、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$  または式 $-\text{N}(\text{R}^{g3})-$ （式中、 $\text{R}^{g3}$  は水素原子、置換基を有していてよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてよい  $\text{C}_{2-7}$  アシル基を意味する。）を意味する；  $\text{Y}^g$  は、それぞれ置換基を有していてよい  $\text{C}_{6-14}$  アリール基、5ないし 14 員複素環式基、 $\text{C}_{1-8}$  アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$  脂環式炭化水素基、 $\text{C}_{6-14}$  アリール  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、5ないし 14 員ヘテロアリール  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、式 $-(\text{CH}_2)_g\text{SO}_2-$ （式中、 $g$  は 1-8 の整数を意味する）、式 $-(\text{CH}_2)_{fa}-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_{fb}-$ （式中、 $fa$  および  $fb$  はそれぞれ 0、1、2 または 3 を意味する）、式 $-(\text{CH}_2)_{fa}-\text{CH}=\text{CH}- (\text{CH}_2)_{fb}-\text{SO}_2-$ （式中、 $fa$  および  $fb$  は

それぞれ0、1、2または3を意味する)、式—(CH<sub>2</sub>)<sub>f<sub>a</sub></sub>—C≡C—(CH<sub>2</sub>)<sub>f<sub>b</sub></sub>—(式中、f<sub>a</sub>およびf<sub>b</sub>はそれぞれ0、1、2または3を意味する)または式—(CH<sub>2</sub>)<sub>f<sub>a</sub></sub>—C≡C—(CH<sub>2</sub>)<sub>f<sub>b</sub></sub>—SO<sub>2</sub>—(式中、f<sub>a</sub>およびf<sub>b</sub>はそれぞれ0、1、2または3を意味する)を意味する; T<sup>g1</sup>は、(1)一般式



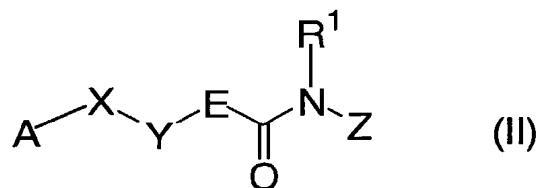
{式中、E<sup>g</sup>は、単結合または式—N(R<sup>g2</sup>)—を意味する。R<sup>g2</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する。R<sup>g1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する。Z<sup>g</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-8</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、式—OR<sup>200</sup>、式—SR<sup>200</sup>、式—COR<sup>200</sup>、式—SO<sub>2</sub>R<sup>200</sup>(式中、R<sup>200</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-8</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環C<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。}、または(2)一般式



{式中、R<sup>g1</sup>およびZ<sup>g</sup>は前記R<sup>g1</sup>およびZ<sup>g</sup>と同意義を意味する。Z<sup>g1</sup>およびZ<sup>g2</sup>は、それぞれ同一でも異なってもよく、(1) 単結合(2) -O-、-S-および窒素原子から選ばれる1以上の原子を鎖の途中もしくは末端に有していてもよく、オキソ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基または(3) 置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基を意味する。}で表される基を意味する。]

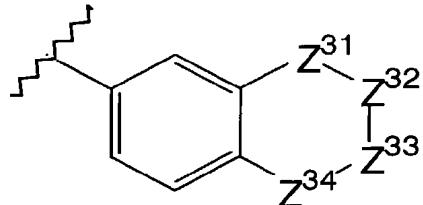
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<2> 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、-SO-または-SO<sub>2</sub>-を意味する；Yは、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；Eは、単結合または-NR<sup>2</sup>-を意味する；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式-Z<sup>11</sup>-Z<sup>12</sup>（式中、Z<sup>11</sup>は単結合、酸素原子、硫黄原子、-CO-、-SO<sub>2</sub>-または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味し、Z<sup>12</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよい

$C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



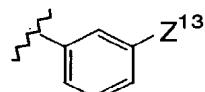
(式中、 $Z^{31}$ 、 $Z^{33}$ および $Z^{34}$ は、それぞれ独立してメチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。 $Z^{32}$ は単結合、メチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、Aは、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式、 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$ (式中、 $V^{X1}$ 、 $V^{X2}$ および $V^{X22}$ は、それぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、式 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、式 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルケン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する; $V^{X3}$ 、 $R^{X1}$ および $R^{X2}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。

]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<3> Xが酸素原子または硫黄原子である、<2>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

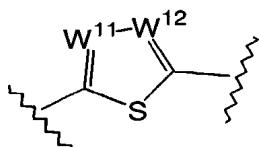
<4> Zが置換基を有していてもよいシクロプロピル基、置換基を有していてもよい2-チアゾリル基または式



(式中、Z<sup>13</sup>はニトリル基、メチルスルホニル基または-NHCOCH<sub>3</sub>基を意味する。)

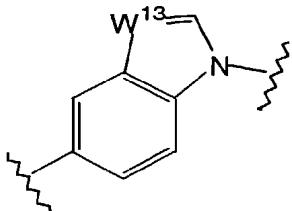
で表される基である、<2>または<3>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<5> Eが式-NR<sup>2</sup>-（式中、R<sup>2</sup>は<2>におけるR<sup>2</sup>と同意義を意味する。）で表される基であり、Yがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基または式



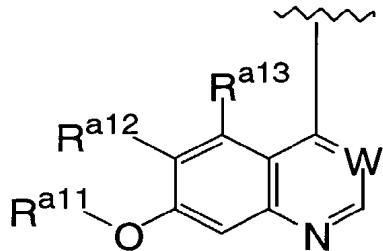
(式中、W<sup>11</sup>およびW<sup>12</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基である、<2>～<4>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<6> Eが単結合であり、Yがさらに置換基を有していてもよい式

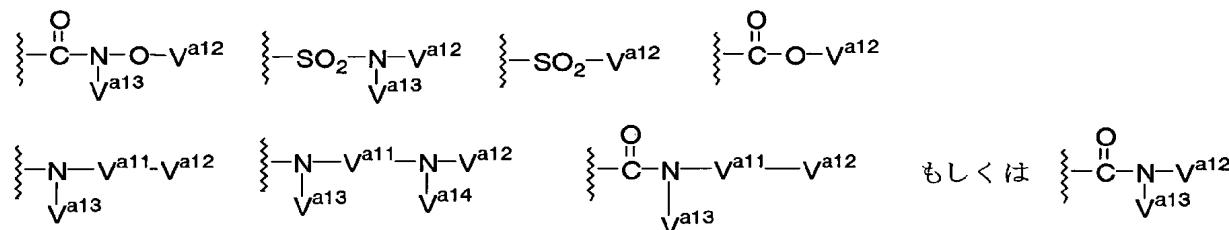


(式中、W<sup>13</sup>は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基である、<2>～<4>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

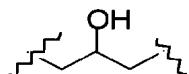
< 7 > Aが、式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；R<sup>a13</sup>は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基を意味する；R<sup>a12</sup>はシアノ基または式



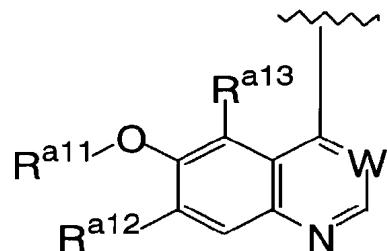
(式中、V<sup>a11</sup>は-CO-または-SO<sub>2</sub>-を意味する；V<sup>a12</sup>、V<sup>a13</sup>およびV<sup>a14</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する；R<sup>a11</sup>は、式-V<sup>a21</sup>-V<sup>a22</sup>-V<sup>a23</sup>（式中、V<sup>a21</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、単結合または式



で表される基を意味する；V<sup>a22</sup>は単結合、酸素原子、硫黄原子、-CO-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、式-CO NR<sup>a14</sup>-、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>a14</sup>-、式-NR<sup>a14</sup>SO<sub>2</sub>-、式-NR<sup>a14</sup>CO-または式-NR<sup>a14</sup>-を意味する（式中、R<sup>a14</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有してい

てもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する。) ;  $V^{a23}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5ないし 14 員複素環式基または置換基を有していてもよい 5ないし 14 員芳香族複素環式基を意味する。) で表される基を意味する。] で表される基である、<2>～<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

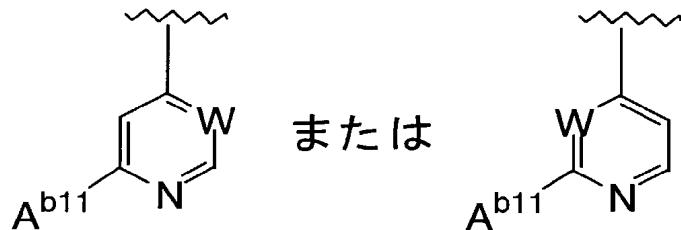
<8> Aが、式



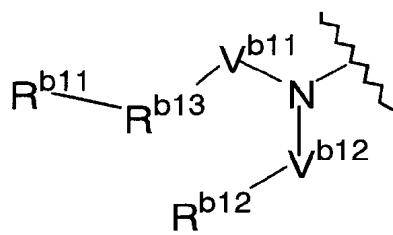
(式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ および $R^{a13}$ は<7>における $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ および $R^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する。)

で表される基である、<2>～<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<9> Aが、さらに置換基を有していてもよい式



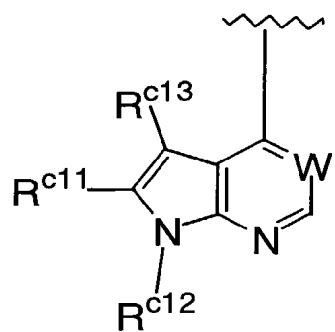
[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；A<sup>b11</sup>は（1）置換基を有していてもよい 5ないし 14 品複素環式基または（2）式



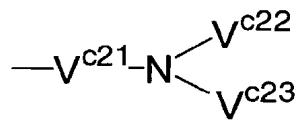
(式中、 $V^{b11}$ および $V^{b12}$ はそれぞれ独立して単結合、 $-SO_2-$ 、 $-NHCO-$ または式 $-(CH_2)_b-CO-$ （式中 $b$ は0から6の整数を意味する。）で表される基を意味する； $R^{b13}$ は単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； $R^{b11}$ および $R^{b12}$ はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。）で表される基を意味する。]

で表される基である、<2>～<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<10> Aが、式

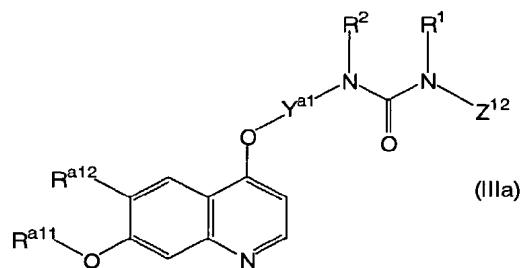


[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； $R^{c13}$ は、（1）水素原子、（2）シアノ基、（3）ハロゲン原子、（4）ホルミル基、（5）置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、（6）式

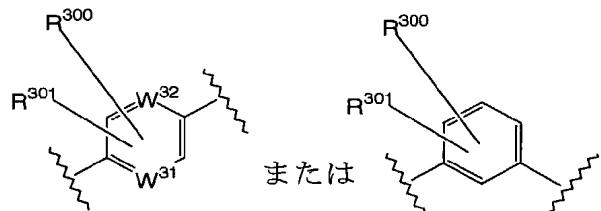


(式中、 $\text{V}^{\text{c}21}$ は $-\text{CO}-$ またはメチレン基を意味する； $\text{V}^{\text{c}22}$ および $\text{V}^{\text{c}23}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基を意味する。)で表される基または(7)式 $-\text{V}^{\text{c}21}-\text{O}-\text{V}^{\text{c}22}$ (式中、 $\text{V}^{\text{c}21}$ および $\text{V}^{\text{c}22}$ は前記 $\text{V}^{\text{c}21}$ および $\text{V}^{\text{c}22}$ と同意義を意味する。)で表される基を意味する； $\text{R}^{\text{c}12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する； $\text{R}^{\text{c}11}$ は、式 $-\text{V}^{\text{c}11}-\text{V}^{\text{c}12}-\text{V}^{\text{c}13}$ (式中、 $\text{V}^{\text{c}11}$ は単結合、酸素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または $-\text{CO}-$ を意味する； $\text{V}^{\text{c}12}$ は単結合、酸素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $\text{V}^{\text{c}13}$ は(1)置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、(2)置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、(3)置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、(4)置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基(5)水酸基、(6)カルボキシル基、(7)置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、(8)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、(9)置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基、(10)置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基、(11)式 $-\text{NR}^{\text{c}21}\text{R}^{\text{c}22}$ (式中、 $\text{R}^{\text{c}21}$ および $\text{R}^{\text{c}22}$ はそれ各自立して水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基または(12)水素原子を意味する。)で表される基を意味する。]で表される基である、<2>～<6>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

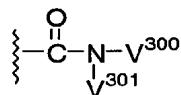
<11> 一般式



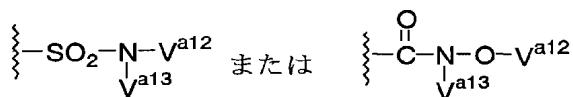
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびZ<sup>12</sup>は<2>におけるR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびZ<sup>12</sup>と同意義を意味する。(ただし、Z<sup>12</sup>がピラゾリル基である場合は除く。); Y<sup>a1</sup>は式



(式中、W<sup>31</sup>およびW<sup>32</sup>はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する; R<sup>300</sup>およびR<sup>301</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキカルボニル基、ホルミル基、式

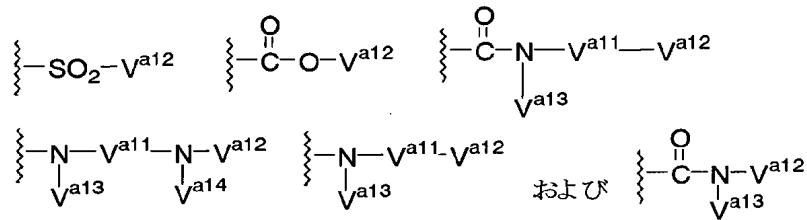


(式中、V<sup>300</sup>およびV<sup>301</sup>はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基を意味する。)で表される基を意味する; R<sup>a11</sup>およびR<sup>a12</sup>は<7>におけるR<sup>a11</sup>およびR<sup>a12</sup>とそれぞれ同意義を意味する; ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) R<sup>a12</sup>が式



(式中、V<sup>a12</sup>およびV<sup>a13</sup>は<7>におけるV<sup>a12</sup>およびV<sup>a13</sup>とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素原子を意味し、か

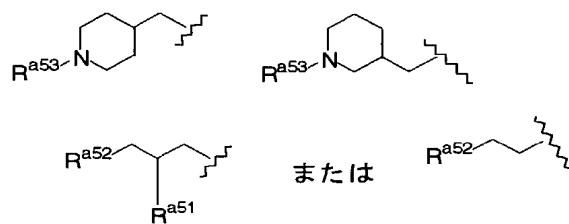
つ  $Z^{12}$  が  $C_{6-14}$  アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2)  $R^{a12}$  が式



(式中、 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$  および  $V^{a14}$  は <7> における  $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$  および  $V^{a14}$  とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、 $R^2$  が水素原子を意味し、かつ  $Z^{12}$  が (a)  $C_{6-14}$  アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル基または (g) 5ないし10員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する場合。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<12>  $R^{a11}$  が、メチル基、2-メトキシエチル基、式

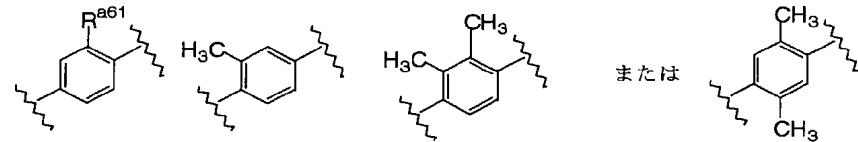


(式中、 $R^{a53}$  はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する； $R^{a51}$  は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する； $R^{a52}$  は、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) で表される基である、<11>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<13>  $Z^{12}$  が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、2-チアゾリル基または4-フルオロフェニル基である、<11>または<12>に記載の化合物

もしくはその塩またはそれらの水和物；

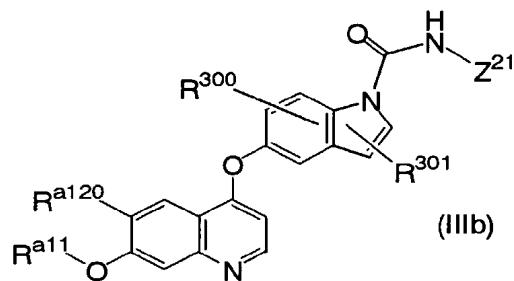
<14>  $\text{Y}^{\alpha 1}$  が、式



(式中、 $\text{R}^{\alpha 61}$ は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子を意味する。)で表される基である、<11>～<13>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

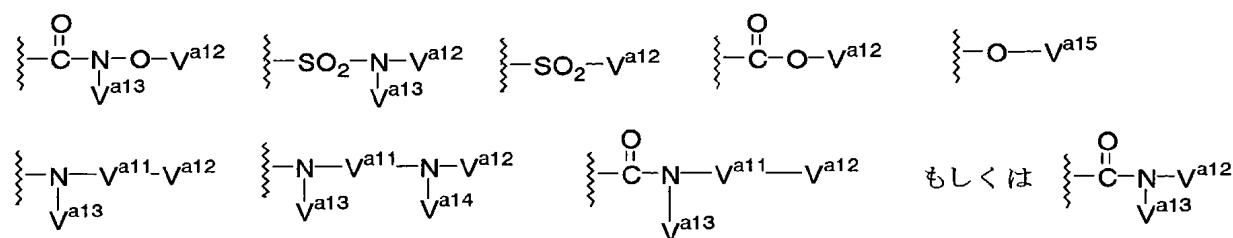
<15>  $\text{R}^{\alpha 12}$  が、シアノ基または式-CO-NH-R<sup>a62</sup> (式中、 $\text{R}^{\alpha 62}$ は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基である、<11>～<14>のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<16> 一般式



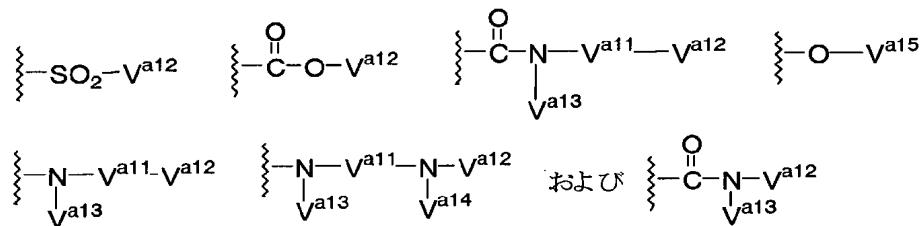
(式中Z<sup>21</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基または置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基を意味する；

$\text{R}^{\alpha 120}$  は、シアノ基または式



(式中、 $V^{a15}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する。 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ は<7>における $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ とそれ同意義を意味する。)で表わされる基を意味する；

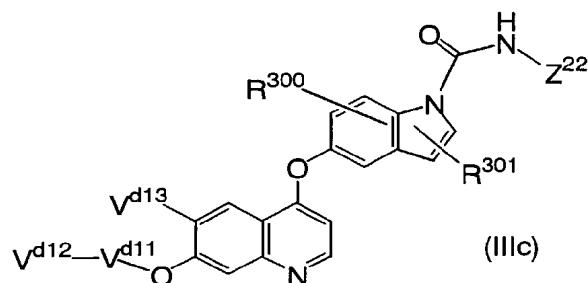
$R^{300}$ および $R^{301}$ は<11>における $R^{300}$ および $R^{301}$ とそれ同意義を意味する； $R^{a11}$ は<7>における $R^{a11}$ とそれ同意義を意味する；ただし、 $R^{a120}$ が式



(式中、 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ は<7>における $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ とそれ同意義を意味する。 $V^{a15}$ は前記定義と同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、かつ $Z^{21}$ が(a)  $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、(b) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(c) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基または(d) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルキニル基を意味する場合を除く。)

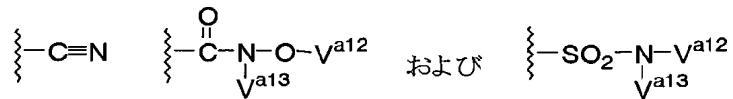
で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<17> 一般式

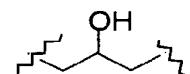


(式中、 $Z^{22}$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし

14員芳香族複素環式基を意味する； $R^{300}$ および $R^{301}$ は<11>における $R^3$   
 $^{00}$ および $R^{301}$ とそれぞれ同意義を意味する； $V^{d13}$ は式

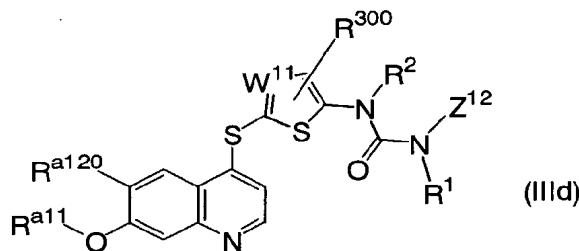


(式中、 $V^{a12}$ および $V^{a13}$ は<7>における $V^{a12}$ および $V^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； $V^{d11}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、または式

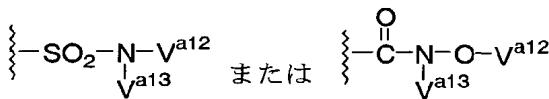


で表される基を意味する； $V^{d12}$ は(1)式— $N R^{d11} R^{d12}$  (式中、 $R^{d11}$ および $R^{d12}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基または(2)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

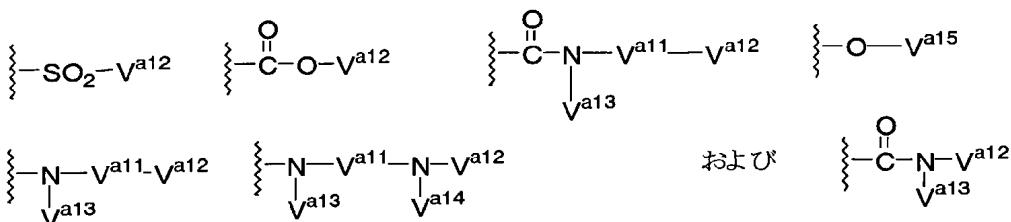
### <18> 一般式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $Z^{12}$ は<2>における $R^1$ 、 $R^2$ および $Z^{12}$ とそれぞれ同意義を意味する； $W^{11}$ は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； $R^{300}$ は<11>における $R^{300}$ と同意義を意味する； $R^{a11}$ は<7>における $R^{a11}$ と同意義を意味する； $R^{a120}$ は<16>における $R^{a120}$ と同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1)  $R^{a120}$ が式



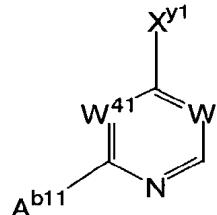
(式中、 $V^{\alpha 12}$ および $V^{\alpha 13}$ は<7>における $V^{\alpha 12}$ および $V^{\alpha 13}$ とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 $R^1$ および $R^2$ が水素原子を意味し、かつ $Z^{12}$ が $C_{6-14}$ アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2)  $R^{\alpha 120}$ が式



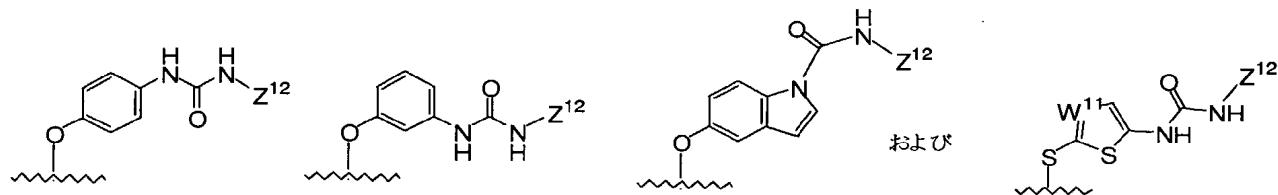
(式中、 $V^{\alpha 11}$ 、 $V^{\alpha 12}$ 、 $V^{\alpha 13}$ および $V^{\alpha 14}$ は<7>における $V^{\alpha 11}$ 、 $V^{\alpha 12}$ 、 $V^{\alpha 13}$ および $V^{\alpha 14}$ とそれぞれ同意義を意味する。 $V^{\alpha 15}$ は<16>における $V^{\alpha 15}$ と同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、 $R^2$ が水素原子を意味し、かつ $Z^{12}$ が(a)  $C_{6-14}$ アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルキニル基または(g) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<19> 一般式



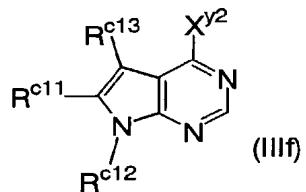
(式中、 $W^{41}$ およびWはそれぞれ独立して置換基を有していてよい炭素原子または窒素原子を意味する。ただし $W^{41}$ およびWがともに窒素原子である場合は除く； $X^{y1}$ はそれぞれ置換基を有していてよい式



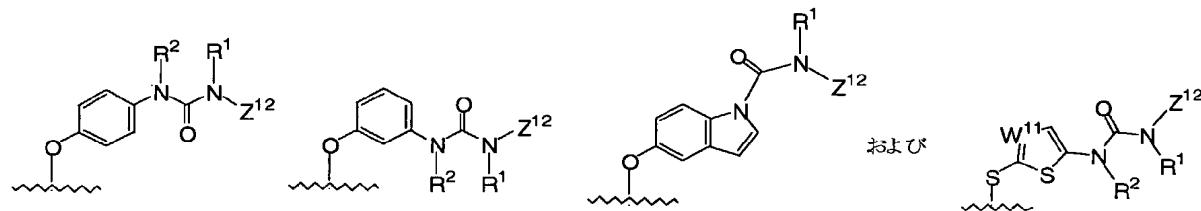
(式中、 $Z^{12}$ は<2>における $Z^{12}$ と同意義を意味する； $W^{11}$ は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； $A^{b11}$ は<9>における $A^{b11}$ と同意義を意味する)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<20> 一般式

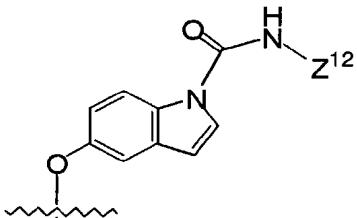


(式中、 $R^{c13}$ は<10>における $R^{c13}$ と同意義を意味する。 $X^{y2}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい式



(式中、 $Z^{12}$ 、 $R^1$ および $R^2$ は<2>における $Z^{12}$ 、 $R^1$ および $R^2$ とそれぞれ同意義を意味する； $W^{11}$ は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。 $R^{c11}$ および $R^{c12}$ は、<10>における $R^{c11}$ および $R^{c12}$ とそれぞれ同意義を意味する。ただし、上記定義において以下の（1）の場合または（2）の場合の化合物は除かれる。（1） $R^1$ および $R^2$ が水素原子であり、 $Z^{12}$ が（a） $C_{6-14}$ アリール基、（b）5ないし14員複素環式基、（c）5ないし14員芳香族複素環式基、5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、（d）5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C$

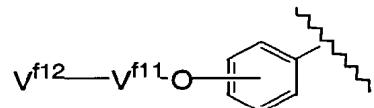
$C_{2-6}$ アルケニル基、(e) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルキニル基または(f) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する場合である場合、(2)  $X^{y2}$ が式



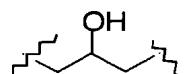
(式中、 $Z^{12}$ は(a)  $C_{6-14}$ アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基、(f) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルキニル基または(g)  $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する。)で表される基である場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<21>  $R^{c11}$ が、式



(式中、 $V^{f11}$ は単結合、置換基を有していてよい $C_{1-6}$ アルキレン基または式

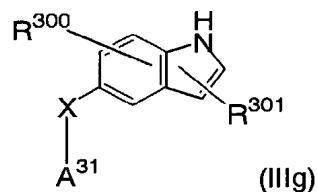


で表される基を意味する； $V^{f12}$ は(1)水素原子、(2)水酸基、(3)置換基を有していてよい5ないし14員複素環式基、(4)置換基を有していてよい5ないし14員芳香族複素環式基、(5)置換基を有していてよい $C_{6-14}$ アリール基または(6)式-NR<sup>f21</sup>R<sup>f22</sup> (式中、 $R^{f21}$ および $R^{f22}$ はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味

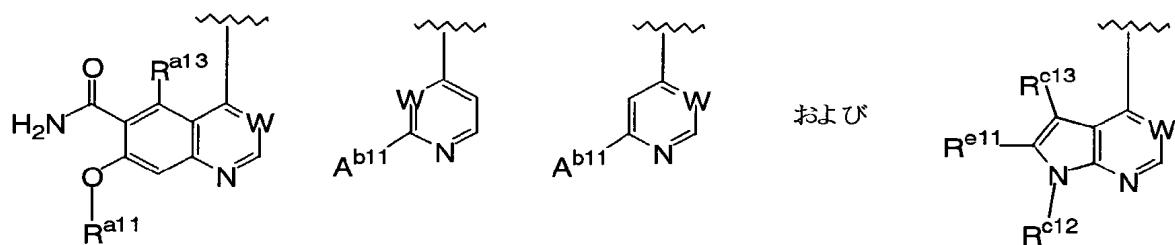
する。) で表される基を意味する。)

で表される基である、<10>または<20>に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

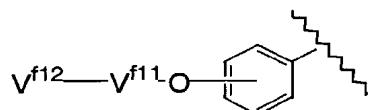
<22> 一般式



[式中、Xは<2>におけるXと同意義を意味する；R<sup>300</sup>およびR<sup>301</sup>は<11>におけるR<sup>300</sup>およびR<sup>301</sup>とそれぞれ同意義を意味する；A<sup>31</sup>は、式



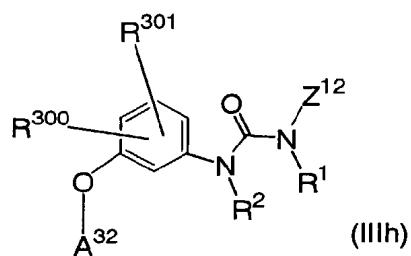
(式中、R<sup>c13</sup>は<10>におけるR<sup>c13</sup>と同意義を意味する。W、R<sup>a11</sup>およびR<sup>a13</sup>は<7>におけるW、R<sup>a11</sup>およびR<sup>a13</sup>とそれぞれ同意義を意味する；A<sup>b11</sup>は<9>におけるA<sup>b11</sup>と同意義を意味する；R<sup>c12</sup>は<10>におけるR<sup>c12</sup>とそれぞれ同意義を意味する；R<sup>e11</sup>は式



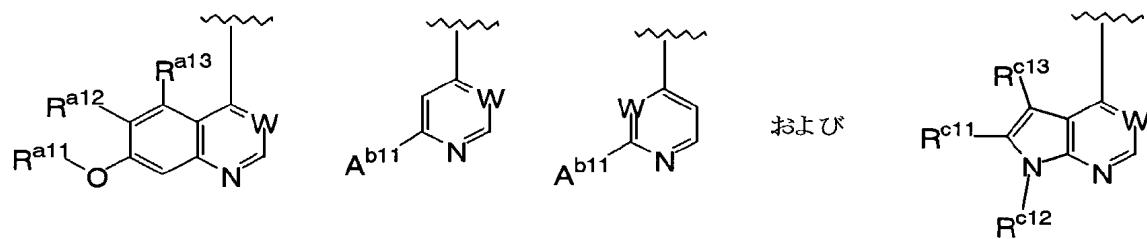
(式中、V<sup>f11</sup>およびV<sup>f12</sup>は<21>におけるV<sup>f11</sup>およびV<sup>f12</sup>とそれぞれ同意義を意味する。ただしV<sup>f12</sup>が水素原子である場合は除く) で表される基を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<23> 一般式



(式中、Z<sup>12</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は<2>におけるZ<sup>12</sup>、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>とそれぞれ同意義を意味する；R<sup>300</sup>およびR<sup>301</sup>は<11>におけるR<sup>300</sup>およびR<sup>301</sup>とそれぞれ同意義を意味する；A<sup>32</sup>は、式



(式中、R<sup>c13</sup>は<10>におけるR<sup>c13</sup>と同意義を意味する。W、R<sup>a11</sup>、R<sup>a12</sup>およびR<sup>a13</sup>は<7>におけるW、R<sup>a11</sup>、R<sup>a12</sup>およびR<sup>a13</sup>とそれぞれ同意義を意味する；A<sup>b11</sup>は<9>におけるA<sup>b11</sup>と同意義を意味する；R<sup>c11</sup>およびR<sup>c12</sup>は<10>におけるR<sup>c11</sup>およびR<sup>c12</sup>とそれぞれ同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<24> 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリ

ル) オキシフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (3-シアノフェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (2- (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - シクロプロピルウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (1, 3-チアゾール-2-イル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - シクロプロピルウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - シクロプロピルメチルウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (3- (モルホリン-4-イル) プロポキシ) キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (3- (ジエチルアミノ) プロポキシ)-4-キノリルオキシ) フェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (3- (4-モルホリノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (3- (メチルスルホニル) フェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (3- (ジエチルアミノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (3- (1- (4-エチルピペラジノ) プロポキシ)-4-キノリル) オキシフェニル) -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア、N- (4- (6-シアノ-7- (3-シアノプロポキシ)-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' - (

2 , 4-ジフルオロフェニル) ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ハイドロキシエトキシ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウ

レア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(フェニルウレア、4-(4-(フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)-2-ピリジルオキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミドおよび4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>または<2>に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれ

らの水和物；

<25> 前記化合物が、N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル)オキシ—2—フルオロフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア、N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—((1—メチル—4—ピペリジル)メトキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N‘—シクロプロピルウレア、N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N‘—(4—フルオロフェニル)ウレア、N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N‘—(4—フルオロフェニル)ウレア、N—{4—[6—シアノ—7—(2—ヒドロキシ—3—ピロリジン—1—イル—プロポキシ)—キノリン—4—イロキシ]—2—メチルフェニル}—N'—シクロプロピル—ウレア、4—(4—(4—フルオロアニリノ)カルボニル)—4—メチルアミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—(2—メトキシエトキシ)—6—キノリンカルボキサミド、N 6—シクロプロピル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—(2—メトキシエチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—(2—フルオロエチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキ

シ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、N 6—エチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、6—カルバモイル—4—(1—エチルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ) —7—メトキシキノリン、6—カルバモイル—7—メトキシ—4—(1—プロピルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ) キノリン、6—カルバモイル—7—メトキシ—4—[1—(1—メチル)エチルカルバモイル—1H—インドール—5—イルオキシ] キノリン、N 4—(4—{4—[(アニリノカルボニル)アミノ]}—3—クロロフェノキシ}—2—ピリジル)—1—メチル—4—ピペリジンカルボキサミド、N 1—フェニル—3—クロロ—5—[(2—{[(1—メチル—4—ピペリジル)カルボニル]アミノ}—4—ピリジル)オキシ]—1H—1—インドールカルボキサミド、N 4—[4—(3—クロロ—4—{[(4—フルオロアニリノ)カルボニル]アミノ}フェノキシ)—2—ピリジル]—1—メチル—4—ピペリジンカルボキサミド、1—(2—クロロ—4—{6—[4—(2—ジエチルアミノエトキシ)フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ}フェニル)—3—シクロプロピルウレア、1—{2—クロロ—4—[6—[4—((2R)—2—ヒドロキシ—3—ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—フェニル}—3—シクロプロピルウレア、1—(2—クロロ—4—{6—[4—((2R)—2—ヒドロキシ—3—ピロリジンノプロポキシ)フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—フェニル}—3—シクロプロピルウレア、および1—(2—クロロ—4—{6—[4—(2—ジエチルアミノプロポキシ)フェニル]—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン—4—イルオキシ}フェニル)—3—シクロプロピルウレアから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>または<2>に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物；

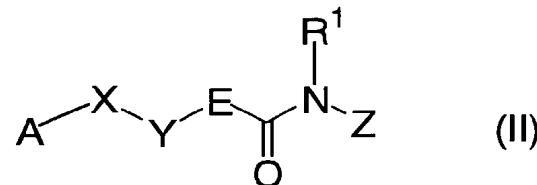
<2 6> 前記化合物が、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、4—(3—クロロ—4—(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) —7—メ

トキシ-6-キノリンカルボキサミド、N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびN 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、<1>または<2>に記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物；

<27> <1>～<6>のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬；

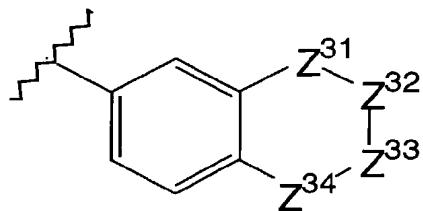
<28> <1>～<6>のいずれかに記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害活性に基づく医薬；

<29> 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、-SO-または-SO<sub>2</sub>-を意味する；Yは、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；Eは、単結合または-NR<sup>2</sup>-を意味する；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれそれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式-Z<sup>11</sup>-Z<sup>12</sup>（式中、Z<sup>11</sup>は単結合、酸素原子、硫黄原子、-CO-、-SO<sub>2</sub>-または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アル

キレン基を意味し、 $Z^{1-2}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



(式中、 $Z^{31}$ 、 $Z^{33}$ および $Z^{34}$ は、それぞれ独立してメチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。 $Z^{32}$ は単結合、メチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、Aは、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式 $-V^{x1}-V^{x2}-V^{x22}-V^{x3}$ (式中、 $V^{x1}$ 、 $V^{x2}$ および $V^{x2}$ はそれぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{x1}-$ 、式 $-CONR^{x1}-$ 、式 $-NR^{x1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{x1}-$ 、式 $-NR^{x1}SO_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{x1}C(O)-$ 、式 $-NR^{x1}C(O)NR^{x2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{x1}-$ 、 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する; $V^{x3}$ 、 $R^{x1}$ および $R^{x2}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族

複素環式基または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する。) からなる群から選ばれる 1 ないし 6 個の基で置換されていてもよい。] で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物と、薬理学的に許容されうる担体とを含む医薬組成物；  
<30> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤；  
<31> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤；  
<32> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤；  
<33> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤；  
<34> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤；  
<35> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤；  
<36> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤；  
<37> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、変形性関節炎、リューマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤；  
<38> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化症治療剤；  
<39> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、膵臓癌治療剤、胃癌治療剤、大腸癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、腎癌治療剤、脳腫瘍治療剤、血液癌治療剤または卵巣癌治療剤；

<40> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤；

<41> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法；

<42> <1>または<2>に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること；

などに関する。

### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの総ての異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではない。また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。さらに、水をはじめとする溶媒和物も本発明に含まれる。

以下に、本明細書において用いる語句の定義をする。

本明細書中において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を意味し、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。

本明細書中において「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,1-

ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などが挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、t-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基であり、もっとも好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基である。

本明細書中において「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

本明細書中において「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基を意味し、炭素数2以上の前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中に二重結合を有する置換基を意味する。具体的には例えばエティル基、1-ブ

ロペニ-1-イル基、2-プロペニ-1-イル基、3-プロペニ-1-イル基、  
1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、  
1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、  
1-メチル-1-プロペニ-1-イル基、2-メチル-1-プロペニ-1-イル  
基、1-メチル-2-プロペニ-1-イル基、2-メチル-2-プロペニ-1-  
イル基、1-メチル-1-ブテン-1-イル基、2-メチル-1-ブテン-1-  
イル基、3-メチル-1-ブテン-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-  
イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-  
イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-  
イル基、1-エチル-1-ブテン-1-イル基、2-エチル-1-ブテン-1-  
イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、3-エチル-1-ブテン-1-  
イル基、1-エチル-2-ブテン-1-イル基、1-エチル-3-ブテン-1-  
イル基、2-エチル-3-ブテン-1-イル基、3-エチル-3-ブテン-1-  
イル基、1，1-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、1，2-ジメチル-1-  
ブテン-1-イル基、1，3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基、2，2-ジ  
メチル-1-ブテン-1-イル基、3，3-ジメチル-1-ブテン-1-イル基  
、1，1-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1，2-ジメチル-2-ブテン  
-1-イル基、1，3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、2，2-ジメチル  
-2-ブテン-1-イル基、3，3-ジメチル-2-ブテン-1-イル基、1，  
1-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1，2-ジメチル-3-ブテン-1-  
イル基、1，3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、2，2-ジメチル-3-  
ブテン-1-イル基、3，3-ジメチル-3-ブテン-1-イル基、1-ペンテ  
ン-1-イル基、2-ペンтен-1-イル基、3-ペンтен-1-イル基、4-  
ペンтен-1-イル基、1-ペンтен-2-イル基、2-ペンтен-2-イル基  
、3-ペンтен-2-イル基、4-ペンтен-2-イル基、1-ペンтен-3-  
イル基、2-ペンтен-3-イル基、1-ペンтен-1-イル基、2-ペンтен  
-1-イル基、3-ペンтен-1-イル基、4-ペンтен-1-イル基、1-ペ  
ンтен-2-イル基、2-ペンтен-2-イル基、3-ペンтен-2-イル基、

4-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-メチル-1-ペンテン-1-イル基、2-メチル-1-ペンテン-1-イル基、3-メチル-1-ペンテン-1-イル基、4-メチル-1-ペンテン-1-イル基、1-メチル-2-ペンテン-1-イル基、2-メチル-2-ペンテン-1-イル基、3-メチル-2-ペンテン-1-イル基、4-メチル-2-ペンテン-1-イル基、1-メチル-3-ペンテン-1-イル基、2-メチル-3-ペンテン-1-イル基、3-メチル-3-ペンテン-1-イル基、1-メチル-4-ペンテン-1-イル基、2-メチル-4-ペンテン-1-イル基、3-メチル-4-ペンテン-1-イル基、4-メチル-4-ペンテン-1-イル基、1-メチル-1-ペンテン-2-イル基、2-メチル-1-ペンテン-2-イル基、3-メチル-1-ペンテン-2-イル基、4-メチル-1-ペンテン-2-イル基、1-メチル-2-ペンテン-2-イル基、2-メチル-2-ペンテン-2-イル基、3-メチル-2-ペンテン-2-イル基、4-メチル-2-ペンテン-2-イル基、1-メチル-3-ペンテン-2-イル基、2-メチル-3-ペンテン-2-イル基、3-メチル-3-ペンテン-2-イル基、4-メチル-3-ペンテン-2-イル基、1-メチル-4-ペンテン-2-イル基、4-メチル-4-ペンテン-2-イル基、1-メチル-1-ペンテン-3-イル基、2-メチル-1-ペンテン-3-イル基、3-メチル-1-ペンテン-3-イル基、4-メチル-1-ペンテン-3-イル基、1-メチル-2-ペンテン-3-イル基、2-メチル-2-ペンテン-3-イル基、3-メチル-2-ペンテン-3-イル基、4-メチル-2-ペンテン-3-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、1-ヘキセン-2-イル基、1-ヘキセン-3-イル基、1-ヘキセン-4-イル基、1-ヘキセン-5-イル基、1-ヘキセン-6-イル基、2-ヘキセン-1-イル基、2-ヘキセン-2-イル基、2-ヘキセン-3-イル基、2-ヘキセン-4-イル基、2-ヘキセン-5-イル基、2-ヘキセン-6-イル基、3-ヘキセン-1-イル基、3-ヘキセン-2-イル基、3-ヘキセン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロベン-1-イル基、3-プロベン

－1－イル基、1－ブテン－1－イル基、1－ブテン－2－イル基、1－ブテン－3－イル基、1－ブテン－4－イル基、2－ブテン－1－イル基、2－ブテン－2－イル基、1－メチル－1－プロペン－1－イル基、2－メチル－1－プロペン－1－イル基、1－メチル－2－プロベン－1－イル基、2－メチル－2－プロベン－1－イル基、1－メチル－1－ブテン－1－イル基、2－メチル－1－ブテン－1－イル基、3－メチル－1－ブテン－1－イル基、1－メチル－2－ブテン－1－イル基、2－メチル－2－ブテン－1－イル基、1－メチル－3－ブテン－1－イル基、2－メチル－3－ブテン－1－イル基、3－メチル－3－ブテン－1－イル基、1－エチル－1－ブテン－1－イル基、2－エチル－1－ブテン－1－イル基、3－エチル－1－ブテン－1－イル基、1－エチル－2－ブテン－1－イル基、2－エチル－2－ブテン－1－イル基、3－エチル－2－ブテン－1－イル基、1－エチル－3－ブテン－1－イル基、2－エチル－3－ブテン－1－イル基、3－エチル－3－ブテン－1－イル基、1，1－ジメチル－1－ブテン－1－イル基、1，2－ジメチル－1－ブテン－1－イル基、1，3－ジメチル－1－ブテン－1－イル基、2，2－ジメチル－1－ブテン－1－イル基、3，3－ジメチル－1－ブテン－1－イル基、1，2－ジメチル－2－ブテン－1－イル基、1，3－ジメチル－2－ブテン－1－イル基、2，2－ジメチル－2－ブテン－1－イル基、3，3－ジメチル－2－ブテン－1－イル基、1，1－ジメチル－3－ブテン－1－イル基、1，2－ジメチル－3－ブテン－1－イル基、1，3－ジメチル－3－ブテン－1－イル基、2，2－ジメチル－3－ブテン－1－イル基、3，3－ジメチル－3－ブテン－1－イル基であり、より好ましくはエテニル基、1－プロベン－1－イル基、2－プロベン－1－イル基、3－プロベン－1－イル基、1－ブテン－1－イル基、1－ブテン－2－イル基、1－ブテン－3－イル基、1－ブテン－4－イル基、2－ブテン－1－イル基、2－ブテン－2－イル基、1－メチル－1－プロベン－1－イル基、2－メチル－1－プロベン－1－イル基、2－メチル－2－プロベン－1－イル基、1－メチル－1－ブテン－1－イル基、2－メチル－1－ブテン－1－イル基、3－メチル－1－ブテン

-1-イル基、1-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-メチル-2-ブテン-1-イル基、3-メチル-2-ブテン-1-イル基、1-メチル-3-ブテン-1-イル基、2-メチル-3-ブテン-1-イル基、3-メチル-3-ブテン-1-イル基であり、もっとも好ましくはエテニル基、1-プロペン-1-イル基、2-プロパン-1-イル基、3-プロパン-1-イル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基である。

本明細書中において「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を示し、炭素数2以上の前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」中に三重結合を有する置換基を意味する。具体的には例えばエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、1，1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1，2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1，3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2，2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3，3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1，1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1，2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1，3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2，2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2，3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2，2-ジメチル-



3-メチル-1-ペンチン-3-イル基、4-メチル-1-ペンチン-3-イル基、1-メチル-2-ペンチン-3-イル基、2-メチル-2-ペンチン-3-イル基、3-メチル-2-ペンチン-3-イル基、4-メチル-2-ペンチン-3-イル基、1-ヘキシン-1-イル基、1-ヘキシン-2-イル基、1-ヘキシン-3-イル基、1-ヘキシン-4-イル基、1-ヘキシン-5-イル基、1-ヘキシン-6-イル基、2-ヘキシン-1-イル基、2-ヘキシン-2-イル基、2-ヘキシン-3-イル基、2-ヘキシン-4-イル基、2-ヘキシン-5-イル基、2-ヘキシン-6-イル基、3-ヘキシン-1-イル基、3-ヘキシン-2-イル基、3-ヘキシン-3-イル基などが挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基、1-エチル-1-ブチン-1-イル基、2-エチル-1-ブチン-1-イル基、3-エチル-1-ブチン-1-イル基、1-エチル-2-ブチン-1-イル基、2-エチル-2-ブチン-1-イル基、3-エチル-2-ブチン-1-イル基、1-エチル-3-ブチン-1-イル基、2-エチル-3-ブチン-1-イル基、3-エチル-3-ブチン-1-イル基、1，1-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1，2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1，3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、2，2-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、3，3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基、1，1-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1，2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、1，3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、2，2-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、3，3-ジメチル-2-ブチン-1-イル基、

イル基、1, 1-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、1, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、2, 2-ジメチル-3-ブチン-1-イル基、3, 3-ジメチル-3-ブチン-1-イル基であり、より好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基、1-メチル-1-プロピン-1-イル基、2-メチル-1-プロピン-1-イル基、1-メチル-2-プロピン-1-イル基、2-メチル-2-プロピン-1-イル基、1-メチル-1-ブチン-1-イル基、2-メチル-1-ブチン-1-イル基、3-メチル-1-ブチン-1-イル基、1-メチル-2-ブチン-1-イル基、2-メチル-2-ブチン-1-イル基、3-メチル-2-ブチン-1-イル基、1-メチル-3-ブチン-1-イル基、2-メチル-3-ブチン-1-イル基、3-メチル-3-ブチン-1-イル基であり、さらに好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基、1-ブチン-1-イル基、1-ブチン-2-イル基、1-ブチン-3-イル基、1-ブチン-4-イル基、2-ブチン-1-イル基、2-ブチン-2-イル基であり、もっとも好ましくはエチニル基、1-プロピン-1-イル基、2-プロピン-1-イル基、3-プロピン-1-イル基である。

本明細書中において「C<sub>3-8</sub>のシクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基である。

本明細書中において「C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基」とは、炭素数3～8の環状のアルケニル基を示し、具体的には例えば、シクロペンテニル基、シクロヘキセン基が挙げられる。

本明細書中において「C<sub>3-8</sub>シクロアルキニル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキニル基を示し、具体的には例えば、シクロヘキシニル基が挙げられる。

本明細書中において「C<sub>3-8</sub>シクロアルキルオキシ基」とは、上記C<sub>3-8</sub>シク

ロアルキル基において、その末端に酸素原子が結合したものが相当し、具体的には例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

本明細書中において「C<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基」とは、炭素数3～8の環状の炭化水素基であり、前記「C<sub>3-8</sub>のシクロアルキル基」、「C<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基」、および「C<sub>3-8</sub>シクロアルキニル基」で定義された置換基を意味する。好ましくはシクロプロピル基である。

本明細書中において「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、酸素原子に前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合した置換基を意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ベンチルオキシ基、i-ベンチルオキシ基、sec-ベンチルオキシ基、t-ベンチルオキシ基、ネオベンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルプロポキシ基、1,2-ジメチルブロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、1-メチルベンチルオキシ基、2-メチルベンチルオキシ基、3-メチルベンチルオキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1,1,2-トリメチルプロポキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基などが挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ベンチルオキシ基、i-ベンチルオキシ基、sec-ベンチルオキシ基、t-ベンチルオキシ基、ネオベンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1,1-ジメチルブロポキシ基、1,2-ジメチルブロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、n-ベンチルオキシ基、i-ベンチルオキシ基、sec-ベンチルオキシ基

、*t*－ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1－メチルブトキシ基、2－メチルブトキシ基、1，1－ジメチルプロポキシ基、1，2－ジメチルプロポキシ基、さらに好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、*i*－プロポキシ基、n－ブトキシ基、*i*－ブトキシ基、sec－ブトキシ基、*t*－ブトキシ基、もっとも好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n－プロポキシ基、*i*－プロポキシ基である。

本明細書中において「C<sub>2-7</sub>アシル基」とは、前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」、「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」、「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」、またはフェニル基の末端にカルボニル基が結合した置換基を意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、ベンゾイル基などの基が挙げられる。好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトニル基、ベンゾイル基であり、より好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ベンゾイル基であり、さらに好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基であり、もっとも好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基である。

本明細書中において「C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基」とは、前記「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」が結合するカルボニル基を意味し、具体的に例示すると、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n－プロポキシカルボニル基、*i*－プロポキシカルボニル基、sec－プロポキシカルボニル基、n－ブトキシカルボニル基、*i*－ブトキシカルボニル基、1，2－ジメチルプロポキシカルボニル基、2－エチルプロポキシカルボニル基などがあげられる。

本明細書中において「n－」とはノルマルタイプまたは1級置換基であることを意味し、「sec－」とは2級置換基であることを意味し、「*t*－」とは3級置換基であることを意味し、「*i*－」とはイソ タイプの置換基であることを意

味する。

本明細書中において「C<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシ基」とは、前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基の末端にそれぞれ酸素原子を有する置換基を意味し、具体的には例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基、ブチレンジオキシ基、ペンチレンジオキシ基、ヘキシレンジオキシ基などが挙げられる。

本明細書中において「C<sub>6-14</sub>アリール基」とは、炭素数6ないし14の芳香族環式基をいい、具体的には例えば、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、ビフェニレン、インダセン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセンなどが挙げられ、好ましくはベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレンなどである。

本明細書中において「ヘテロ原子」とは、具体的には酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン、砒素、アンチモン、ケイ素、ゲルマニウム、スズ、鉛、ホウ素、水銀などが挙げられ、好ましくは酸素原子、硫黄原子、窒素原子である。

本明細書中において「5ないし14員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族である環式基を意味する。具体的には、例えば、ピロール環、ピリジン環、ピリドン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、インドール環、イソインドール環、インドリジン環、プリン環、インダゾール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、イミダゾピリジン環、イミダゾトリアジン環、ピラジノピリダジン環、アクリジン環、フェナントリジン環、カルバゾール環、カルバゾリン環、ペリミジン環、フェナントロリン環、フェナシン環、オキサジアゾール環、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などの含窒素芳香族複素環；チオフェン環、ベンゾチオフェン環などの含硫黄芳香族複素環；フラン環、ピラン環、シクロペンタピラン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環などの含酸素芳香族複素環；チアゾール環、チアジゾ

ール環、イソチアゾール環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、フェノチアジン環、イソキサゾール環、フラザン環、フェノキサジン環、ピラゾロオキサゾール環、イミダゾチアゾール環、チエノフラン環、フロピロール環、ピリドオキサジン環、フロピリジン環、フロピリミジン環、チエノピリミジン環、オキサゾール環などの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2個以上の異原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。かかる「5ないし14員芳香族複素環式基」としては、好ましくはピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、イミダゾール環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、フェナシン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、フラン環、ピラン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環、ピロロピリミジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられ、より好ましくはピリジン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、ピロロピリミジン環、ピリミジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられる。

本明細書中において「5ないし14員非芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族でない環式基を意味する。具体的には、例えば、ピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、N-メチルピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、オキセタニル基、オキサチオラニル基、ピリドン環、2-ピロリドン環、エチレンウレア環、1,3-ジオキソラン環、1,3-ジオキサン環、1,4-ジオキサン環、フタルイミド環、スクシンイミド環などの非芳香族複素環式基があげられる。かかる「5ないし14員非芳香族複素環式基」としては、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基などがあげられ、より好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環などがあげられる。

本明細書中において「5ないし14員複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし14であり、その環式基の環を構成する原子の種類が窒素原子、硫黄原子および酸素原子などのヘテロ原子を1以上含む芳香族または非芳香族である環式基を意味し、前者が「5ないし14員芳香族複素環式基」であり、後者が「5ないし14員非芳香族複素環式基」である。したがって、「5ないし14員複素環式基」の具体例としては、前述の「5ないし14員芳香族複素環式基」の具体例並びに前述の「5ないし14員非芳香族複素環式基」の具体例をあげられる。

かかる「5ないし14員複素環式基」としては、好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環、ピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、イミダゾール環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、フェナシン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、フラン環、ピラン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環、カルボスチリル環などがあげられ、より好ましくはピロリジニル基、ピペリジニル基、モルフォリニル基、ピロール環、ピリジン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、カルボスチリル環などがあげられ、さらに好ましくはチアゾール環、キノリン環、キナゾリン環、シンノリン環、カルボスチリル環である。

本明細書中において「6ないし14員芳香族複素環式基」とは、前記「5ないし14員芳香族複素環式基」で定義される置換基のうち、環式基の環を構成する原子の数が6ないし14である置換基を意味する。具体的には例えばピリジン環、ピリドン環、ピリミジン環、インドール環、キノリン環、イソキノリン環、キノリジン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、シンノリン環、アクリジン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、チアゾール環、ベンズチアゾール環、フェノチアジン環などがあげられる。

本明細書中において「6ないし14員複素環式基」とは、前記「5ないし14員複素環式基」で定義される置換基のうち、環式基の環を構成する原子の数が6ないし14である置換基を意味する。具体的には例えば、ピペリジニル基、ピペ

ラジニル基、N-メチルピペラジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、1,4-ジオキサン環、フタルイミド環などがあげられる。

本明細書中において「C<sub>6-14</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基(=アラルキル基)」とは前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」において、置換可能な部分が上記「C<sub>6-14</sub>アリール基」で置換された基をいい、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基などが挙げられる。好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ナフチルエチル基、2-ナフチルエチル基、1-ナフチルプロピル基、2-ナフチルプロピル基であり、より好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基であり、さらに好ましくはベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基であり、もっとも好ましくはベンジル基、フェネチル基である。

本明細書中において「5ないし14員複素環式基C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、前記「C<sub>1-6</sub>アルキル基」において、置換可能な部分が上記「5ないし14員複素環式基」で置換された基をいい、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、2-キノリノメチル基などを意味する。

本明細書中において「脱離基」としては、通常、有機合成上脱離基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、具体的には例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などのアルキルチオ基；例えばフェニルチオ基、トルイルチオ基、2-ピリジルチオ基などのアリールチオ基；例えばメタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基；例えばベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールス

ルホニルオキシ基；例えばアセトキシ基，トリフルオロアセトキシ基などのアルカノイルオキシ基；例えばメトキシ基，エトキシ基，プロポキシ基などのアルコキシ基；例えばメチルアミノ基，エチルアミノ基，プロピルアミノ基，ブチルアミノ基などアルキルアミノ基；例えばジメチルアミノ基，ジエチルアミノ基，ジプロピルアミノ基，メチルエチルアミノ基，エチルプロピルアミノ基，メチルプロピルアミノ基などのジアルキルアミノ基；ジフェノキシホスホリルオキシ基などの置換ホスホリルオキシ基などが挙げられ、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などである。

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有してもよい」と同意義であり、置換基は具体的には例えば、(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)チオール基、(4)ニトロ基、(5)ニトリル基、(6)オキソ基、(7)アジド基、(8)グアニジノ基、(9)ヒドラジノ基、(10)イソシアノ基、(11)シアネート基、(12)イソシアネート基、(13)チオシアネート基、(14)イソチオシアネート基、(15)ニトロソ基、(16)カルバミド基(ウレイド基)、(17)ホルミル基、(18)C<sub>1-6</sub>イミドイル基、(19)それぞれハロゲン化または水酸化されていてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルケニル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルオキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルキニルチオ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルチオ基、またはC<sub>1-6</sub>アルキレンジオキシ基、(20)C<sub>6-14</sub>アリール基、(21)5ないし14員複素環式基、(22)カルボキシル基、(23)トリフルオロメチル基、(24)C<sub>6-14</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基(25)5ないし14員複素環C<sub>1-6</sub>アルキル基または(26)式-V<sup>XXX1</sup>-V<sup>XXX2</sup>-V<sup>XXX3</sup>-V<sup>XXX4</sup>(式中、V<sup>XXX1</sup>、V<sup>XXX2</sup>およびV<sup>XXX3</sup>はそれぞれ独立して1)単結合、2)酸素原子、3)硫黄原子、4)式-CO-、5)式-SO-、6)式-SO<sub>2</sub>-、7)式-NR<sup>XXX1</sup>-、8)式-CO NR<sup>XXX1</sup>-、9)式-NR<sup>XXX2</sup> CO-、10)

式 $-SO_2NR^{xx1}-$ 、11) 式 $-NR^{xx1}SO_2-$ 、12) 式 $-O-CO-$ 、13) 式 $-C(O)O-$ 、14) 式 $-NR^{xx1}C(O)O-$ 、15) 式 $-NR^{xx1}C(O)NR^{xx2}-$ 、16) 式 $-O-C(O)NR^{xx1}-$ 、17) 式 $-O-C(O)O-$ 、18)  $C_{1-6}$ アルキレン基、19)  $C_{2-6}$ アルケニル基、20)  $C_{1-6}$ アルキニル基、21)  $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、22)  $C_{6-14}$ アリール基、23) 5ないし14員複素環式基または24) 5ないし14員芳香族複素環式基を意味する;  $V^{xx4}$ 、 $R^{xx1}$ および $R^{xx2}$ は、それぞれ独立して1) 水素原子、2)  $C_{1-6}$ アルキル基、3)  $C_{2-6}$ アルケニル基、4)  $C_{1-6}$ アルキニル基、5)  $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、6)  $C_{6-14}$ アリール基、7) 5ないし14員複素環式基、8) 5ないし14員芳香族複素環式基または9)  $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。) で表される基などがあげられる。

従って「置換基を有していてもよい」とは、具体的には例えば、水酸基; チオール基; ニトロ基; モルホリノ基; チオモルホリノ基; フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子; ニトリル基; アジド基; ホルミル基; メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基などのアルキル基; ビニル基、アリル基、プロペニル基などのアルケニル基; エチニル基、ブチニル基、プロパルギル基などのアルキニル基、低級アルキル基に対応するメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのアルコキシ基; フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基などのハロゲノアルキル基; ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基などのヒドロキシアルキル基; グアニジノ基; ホルムイミドイル基; アセトイミドイル基; カルバモイル基; チオカルバモイル基; カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基などのカルバモイルアルキル基; メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などのアルキルカルバモイル基; カルバミド基; アセチル基などのアルカノイル基; アミノ基; メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基などのアルキルアミノ基; ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基などのジアルキルアミノ基; アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基などのアミノアルキル基; カルボキシ基; メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基などのアル

コキシカルボニル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、プロポキシカルボニルエチル基などのアルコキシカルボニルアルキル基；メチルオキシメチル基、メチルオキシエチル基、エチルオキシメチル基、エチルオキシエチル基などのアルキルオキシアルキル基；メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、エチルチオメチル基、エチルチオエチル基などのアルキルチオアルキル基；アミノメチルアミノメチル基、アミノエチルアミノメチル基などのアミノアルキルアミノアルキル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などのアルキルカルボニルオキシ基；オキシメチル基、ベンジルオキシエチルオキシエチル基などのアリールアルコキシアルコキシアルキル基；ヒドロキシエチルオキシメチル基、ヒドロキシエチルオキシエチル基などのヒドロキシアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシエチル基、ベンジルオキシプロピル基などのアリールアルコキシアルキル基；トリメチルアンモニオ基、メチルエチルメチルアンモニオ基、トリエチルアンモニオ基などの第四級アンモニオ基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロアルキル基；シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などのシクロアルケニル基；フェニル基、ビリジニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基などのアリール基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などのアルキルチオ基；フェニルチオ基、ビリジニルチオ基、チエニルチオ基、フリルチオ基、ピロリルチオ基などのアリールチオ基；ベンジル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基などのアリール低級アルキル基；スルホニル基、メシリ基、p-トルエンスルホニル基などの置換スルホニル基；ベンゾイル基などのアリロイル基；フルオロフェニル基、プロモフェニル基などのハロゲノアリール基；メチレンジオキシ基などのオキシアルコキシ基などの置換基で置換されていてもよいことを意味する。

本明細書において「C<sub>1-6</sub>イミドイル基」とは、例えば、ホルムイミドイル、ヘキサンイミドイル、スクシンイミドイルなどがあげられる。

本明細書において、環Aが5ないし14員複素環式基を意味する場合、ピリジ

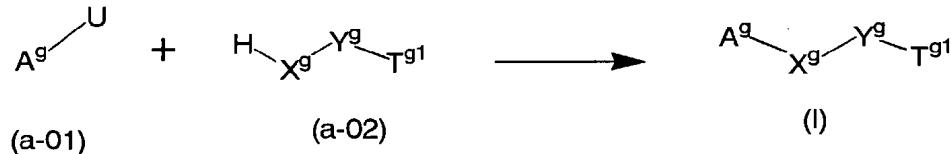
ン環、ピリミジン環、ピリドピリミジン環、イソキノリン環、フタラジン環、キノリン環、キナゾリン環、ピリミドピリミジン環、キノキサリン環、ピリドピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、インドール環、ピラゾロピリジン環、ピラゾロピリミジン環、チエノピリジン環、チエノピリミジン環、ベンゾチアゾール環、チアゾロピリジン環、チアゾロピリミジン環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、イミダゾピリミジン環、チアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、ベンゾフラン環、フロピリジン環、フロピリミジン環、ベンゾオキサゾール環、オキサゾロピリジン環、オキサゾロピリミジン環、ピリドピリミジン-7-オン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリドン環、ピリミドン環、オキシインドール環、ピラゾロキナゾリン環、ピラゾロキノリン環、ピロロキナゾリン環、ピロロキノリン環、イソインドリン-1-オン環、イソアザインドリン-1-オン環、イソフラボン環、ベンゾピラン-4-オン環、ベンズイミダゾリン-2-オン環、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール環、2,3-ジヒドロピロロピリジン-2-オン環、2,3-ジヒドロピロロキノリン-2-オン環、イミダゾール-2-オン環、ベンゼン環、ナフタレン環、オキサゾール環、イソキサゾール環、イサチアゾール環およびキナゾリン-4-オン環から選ばれる1の環が望ましい。好ましくはキノリン環、ピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリミジン環、キナゾリン環、ピリドピリジン環、ピリドピリミジン環、ピラゾロピリミジン環、チアゾロピリジン環、フロピリジン環、チエノピリミジン環などがあげられる。より好ましくはキノリン環、ピリジン環、ピロロピリミジン環、チエノピリミジン環、ピリミジン環、フロピリジン環などがあげられるが、これらに限定されるものではない。

また、Yが5ないし14員複素環式基などのヘテロ原子を有する基を意味する場合、当該ヘテロ原子からXやT<sup>g-1</sup>などの置換基に結合する場合も当然本発明中に含まれる。

次に、本発明化合物の製造法について述べる。一般式(I)や(II)で示される本発明化合物の製造方法としては種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、代表的なものとしては、例えば以下に示す方法により製造することができる。

### [代表的製造方法]

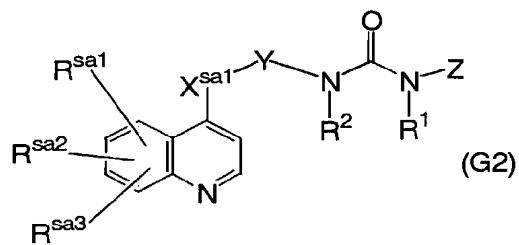
[製造方法 1 ]



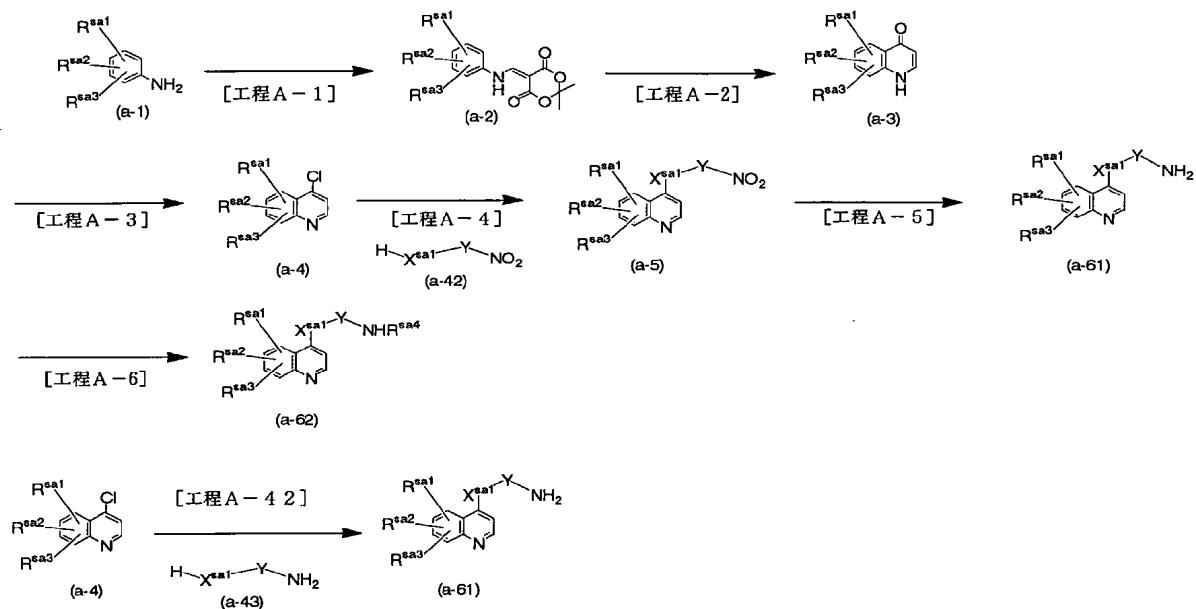
式中、Uは脱離基を意味する。その他各記号は前記定義と同意義を意味する。脱離基は、例えばハロゲン基、トリフルオロメタンスルfonyl基などを挙げることができる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えば、1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどが挙げられる。塩基として有機塩基、無機塩基を加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

以下、代表的製造方法における各式中、Z、R<sup>300</sup>、R<sup>301</sup>、W、W<sup>11</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびYは前記定義と同意義を意味する；X<sup>s a 1</sup>は酸素原子または硫黄原子を意味する；R<sup>s a 4</sup>は前記定義R<sup>2</sup>と同意義を意味する；R<sup>s a 5</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アリール基を意味する；化合物(a-6)は化合物(a-61)または化合物(a-62)を意味する；R<sup>s a 70</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；G<sub>1</sub>は置換基を有していてもよい窒素原子または酸素原子を意味する；Uは脱離基を意味する；nおよびsはそれぞれ0から6の整数を意味する；R<sup>s a 90</sup>はニトロ基またはアミノ基を意味する；R<sup>s a 82</sup>はt-ブロキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味する；R<sup>s a 1</sup>、R<sup>s a 2</sup>、R<sup>s a 3</sup>、R<sup>s a 50</sup>、R<sup>s a 60</sup>、R<sup>s a 71</sup>およびR<sup>s a 80</sup>はそれぞれ独立して、前記(3)記載の環Aが有していてもよい置換基から選ばれる置換基と同意義を意味する。

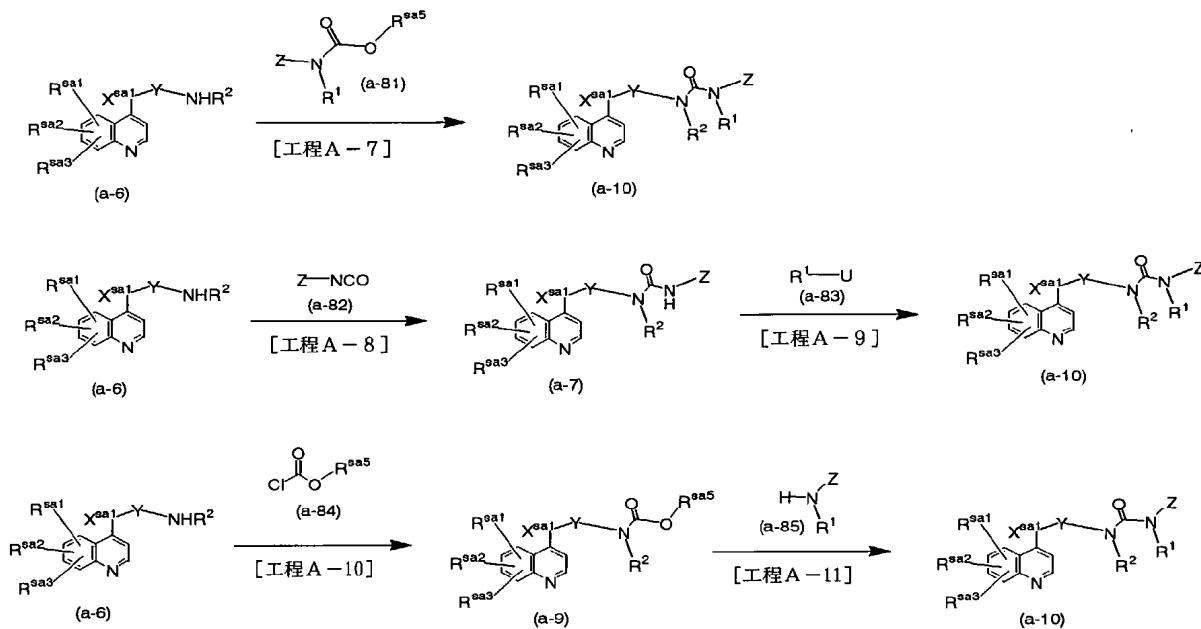
### [製造方法 2 - 1 ]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 A - 1 > <工程 A - 2 >

アニリン誘導体 (a - 1) からキノロン誘導体 (a - 3) への環化反応の工程である。テトラヒドロン ( Tetrahedron ) 53, 1743 (1997) などで報告されている常法を用いて合成することができる。

#### <工程 A - 1 >

具体的には例えば、所望の置換基を有するアニリン誘導体 (a - 1) にトリメチルオリトホルメートまたはトリエチルオルトホルメートなどのオルトエステル誘導体とメルドラム酸をエタノールなどのアルコール中で反応させることにより化合物 (a - 2) を得ることができる。反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は 10 分から 30 時間である。

#### <工程 A - 2 >

次いで、化合物 (a - 2) をフェニルエーテル、ビフェニルなどの混合溶媒またはダウサーム (Dawtherm A) 中で加熱することにより化合物 (a - 3) を得ることができる。反応温度は 40 °C から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は 10 分から 30 時間である。

#### <工程 A - 3 >

クロル化の工程である。化合物 (a - 3) にオキシ塩化リン、塩化チオニルな

どの塩素化剤を反応させることにより化合物（a-4）を得ることができる。反応溶媒は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ベンゼン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができ、反応時間は10分から30時間である。

<工程A-4>

化合物（a-4）と化合物（a-42）を反応させてニトロ体化合物（a-5）を得る工程である。反応溶媒としては1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼン、2, 6-ルチジンなどを用いることができる。反応は塩基を加えてもよく、具体的には例えばジイソプロピルエチルアミン、2, 6-ルチジンなどの有機塩基または炭酸カリウムなどの無機塩基などを用いることができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程A-42>

化合物（a-4）と化合物（a-43）を反応させてアミノ体化合物（a-61）を得る工程である。反応溶媒としては1-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応には水素化ナトリウムなどの塩基を用いることができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程A-5>

ニトロ体化合物（a-5）のアミノ体化合物（a-61）への還元反応の工程である。一般的に利用されるニトロ基からアミノ基への還元反応に用いられている条件により行うことができる。具体的には例えば、鉄-塩化アンモニウム、鉄-塩酸、または鉄-酢酸などによる還元、水酸化パラジウム-水素による接触還元などがあげられる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度で行うことができる。

<工程A-6>

アミノ体化合物（a-61）のアルキル化の工程である。アミノ体化合物（a-

－ 6 1 ) とアルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することにより化合物 ( a – 6 2 ) を得ることができる。

また、アミノ体化合物 ( a – 6 1 ) に塩基存在下、酸クロリド誘導体あるいは酸無水物を反応させ、次いで水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤で還元することにより化合物 ( a – 6 2 ) を得ることもできる。

#### <工程 A – 7 >

アミノ誘導体 ( a – 6 1 ) または化合物 ( a – 6 2 ) にカーバメート誘導体 ( a – 8 1 ) を反応させウレア誘導体化合物 ( a – 1 0 ) を得る工程である。反応溶媒はクロロホルム、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドなど用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応は氷冷下から加熱還流温度で行う。反応は水素化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基化合物や炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を加えて行うこともできる。

#### <工程 A – 8 >

アミノ誘導体 ( a – 6 1 ) または化合物 ( a – 6 2 ) にイソシアナート誘導体 ( a – 8 2 ) を反応させ化合物 ( a – 7 ) を得る工程である。反応溶媒はクロロホルム、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイドなど用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応は氷冷下から加熱還流温度で行うことができる。反応はトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基化合物や炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基を加えて行うこともできる。

#### <工程 A – 9 >

化合物 ( a – 7 ) と化合物 ( a – 8 3 ) をピリジンなどの塩基存在下反応させウレア誘導体 ( a – 1 0 ) を得る工程である。反応溶媒は、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができ、反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は 0 °C から加熱還流温度で行うことができる。

#### <工程 A – 1 0 >

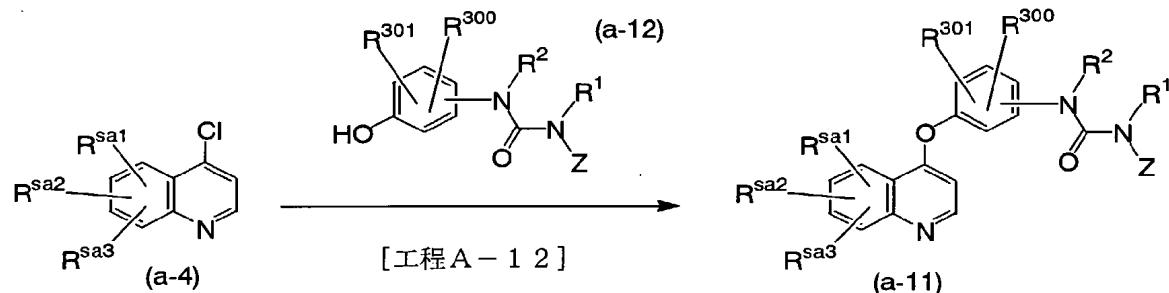
アミノ体化合物（a-61）または化合物（a-62）にフェニルクロロフォルメートなどのカーバメート化試薬（a-84）を作用させカーバメート誘導体（a-9）を得る工程である。反応はピリジンなどの塩基を用いることができる。反応溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0°Cから加熱還流温度である。

<工程A-1-1>

カーバメート誘導体（a-9）にアミン誘導体（a-85）を作用させることによりウレア誘導体化合物（a-10）を得る工程である。反応はトリエチルアミンなどの塩基を用いることができる。反応溶媒はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどを溶媒として使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は室温から加熱還流温度である。

### [製造方法 2 - 2 ]

## 化合物（a-10）の別途製造方法



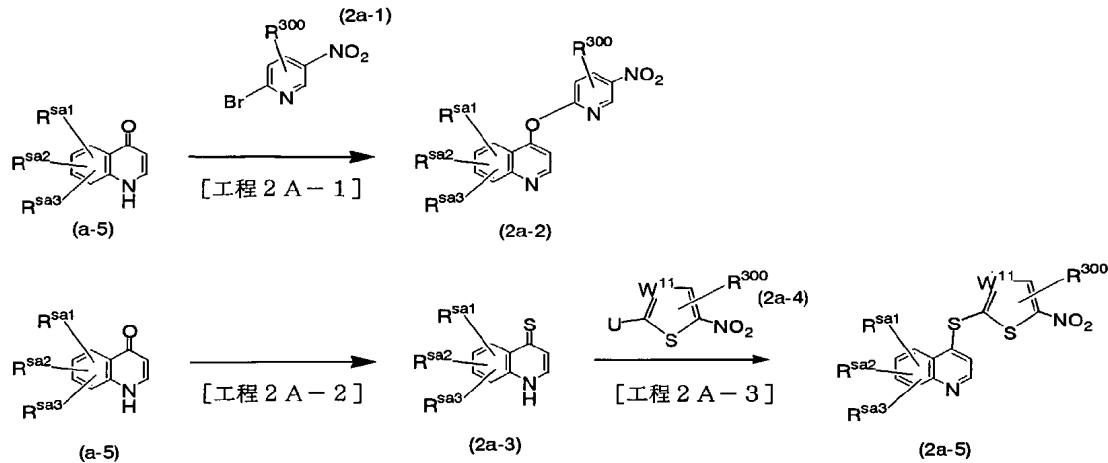
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程A-12>

4-クロロキノリン誘導体（a-4）にウレア構造を部分構造として有するフェノール誘導体（a-12）を作用させ、直接一工程で目的の化合物（a-11）を得る工程である。1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として使用することができる。適宜塩基として有機塩基たとえばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基たとえば炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

## [製造方法 2 - 3 ]

## 化合物 (a - 5)、化合物 (a - 6 1) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

## &lt;工程 2 A - 1 &gt;

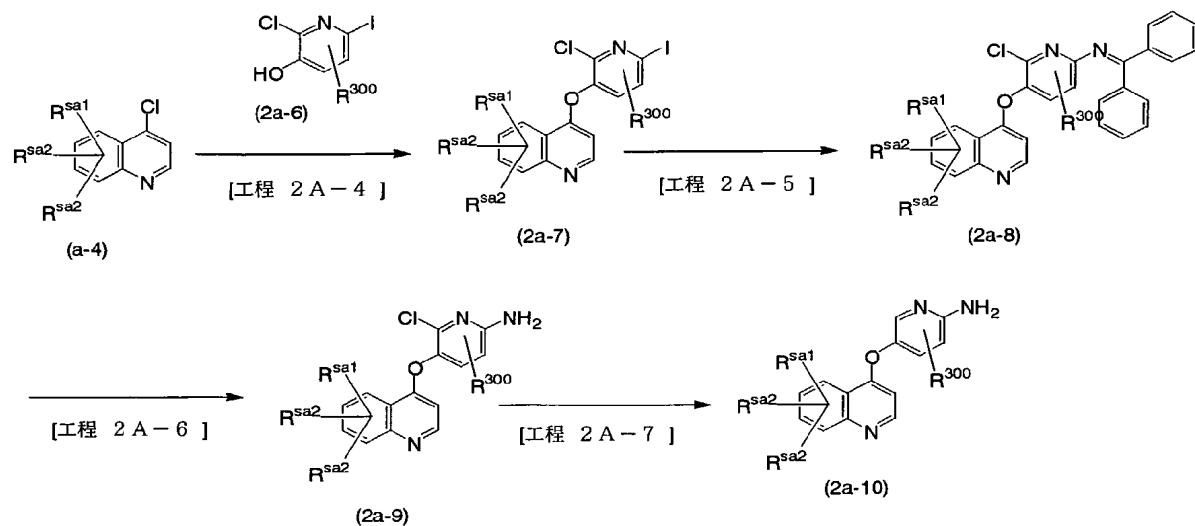
化合物 (a - 5) にピリジン誘導体 (2 a - 1) を反応させ、化合物 (2 a - 2) 得る工程である。反応は炭酸カリウムなどの塩基を用いてもよい。反応溶媒はジメチルホルムアミドなどが用いることができ、反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流温度で行うことができる。

## &lt;工程 2 A - 2 &gt;

キノロン体 (a - 5) のチオキノロン体 (2 a - 3) への変換反応する工程である。反応試薬として、硫化ナトリウム、5 硫化リンなどの硫黄化試薬をキノロン体 (a - 5) に作用させることによりチオキノロン体を得ることができる。反応溶媒として、ジグリムなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流温度である。反応時間は、10 分から 30 時間である。

## &lt;工程 2 A - 3 &gt;

チオキノロン体 (2 a - 3) に化合物 (2 a - 4) を反応させ化合物 (2 a - 5) を得る工程である。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを用いることができる。反応温度は室温から加熱還流温度である。反応時間は、10 分から 30 時間である。適宜、ピリジンなどの塩基を使用することができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 2 A - 4 >

化合物 (a-4) にヒドロキシピリジン誘導体 (2a-6) を反応させることにより化合物 (2a-7) を得る工程である。1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として用いることができる。適宜塩基として有機塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基、例えば炭酸カリウムなどを加えてもよい。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

#### <工程 2 A - 5 >

化合物 (2a-7) とイミン誘導体とのパラジウムカップリング反応により化合物 (2a-8) を得る反応である。反応は、トルエンなどを溶媒として使用し、触媒としてパラジウム誘導体、例えばトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) )、フォスフィン誘導体、例えば、(2, 2'-ビス (ジフェニルfosfino) -1, 1'-ビナフチル) を使用し、塩基として、例えば、t-ブロトキシカリウムなどを使用することができる。反応温度は、約 50 °C から加熱還流温度である。反応時間は、約 1 時間から 10 時間である。

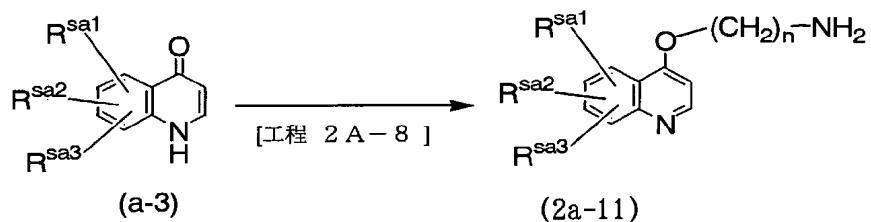
#### <工程 2 A - 6 >

化合物 (2a-8) からアミノ誘導体化合物 (2a-9) を得る工程である。反応は、エタノール、水などを使用し、塩酸などの酸を作用させることによる。反応温度は、0 °C から約 100 °C である。反応時間は、10 分から約 10 時間で

ある。

<工程 2 A - 7 >

化合物（2a-9）を脱クロル化し化合物（2a-10）を得る工程である。パラジウムカーボン-水素による接触還元などが使用できる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。塩基として、トリエチルアミンなどを使用することができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。



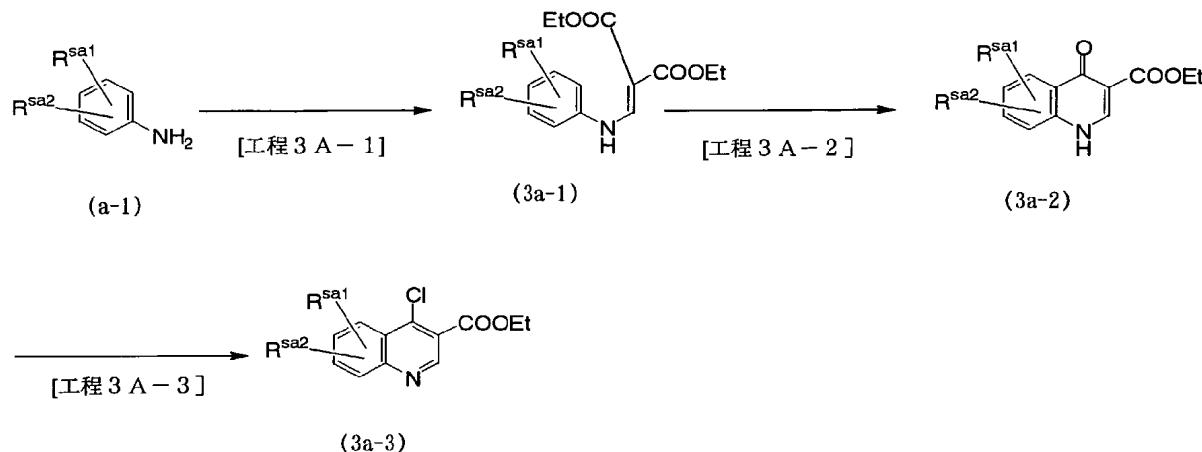
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程2 A-8>

キノロン体化合物（a-3）を4-アミノアルコキシキノリン体（2a-11）に変換する反応である。化合物（a-3）にN-アルキルフタルイミド誘導体を作用させ、ヒドラジン水和物などにより脱保護することにより目的の化合物（2a-11）を得ることができる。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

### [製造方法 2 - 4 ]

### 化合物 (a - 4) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 3 A - 1>

エナミン（3a-1）を得る工程である。アニリン誘導体化合物（a-1）にジエチル エトキシメチレンマロネートを作用させることにより化合物（3a-1）を得ることができる。反応は、無溶媒で進行し、反応温度は100°C程度が適しており、反応時間は30分から数時間である。

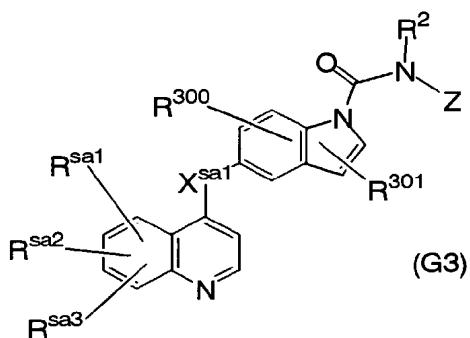
#### <工程 3 A - 2>

環化反応の工程である。化合物（3a-1）をビフェニルエーテル-ビフェニルの混合溶媒中、約200°Cから260°C程度加熱することにより、環化反応が進行し目的の化合物（3a-2）を得ることができ、反応時間は30分から10時間である。

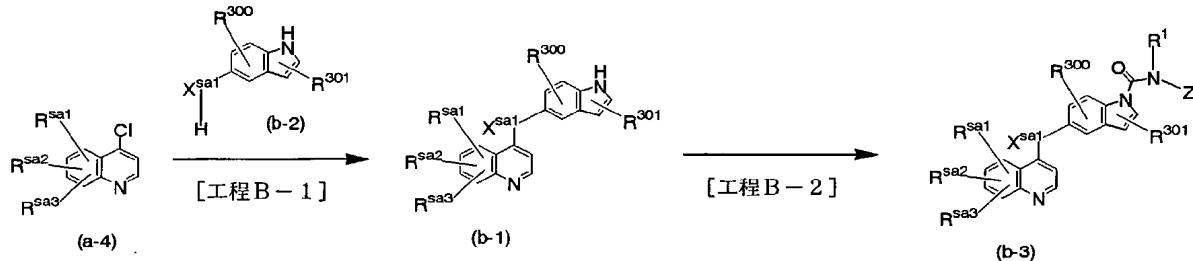
#### <工程 3 A - 3>

クロル化の工程である。<工程 A - 3>と同様の操作により化合物（3a-2）からクロル体化合物（3a-3）を得ることができる。

#### [製造方法 3]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 3) の代表的製造方法



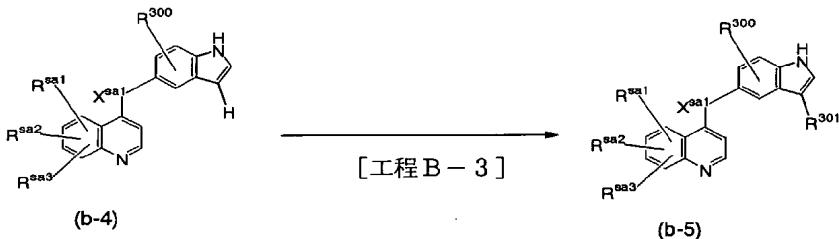
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 B - 1 >

化合物 (a - 4) をインドール誘導体 (b - 2) と反応させ、化合物 (b - 1) )を得る工程である。反応は前記<工程 A - 4 >と同様な条件で行うことができる。

#### <工程 B - 2 >

化合物 (b - 1) からウレア誘導体化合物 (b - 3) を得る工程である。試薬としては前記イソシアナート誘導体 (a - 8 2) や前記カーバメート誘導体 (a - 8 1) を用いることができる。反応は前記<工程 A - 7 >、<工程 A - 8 >および<工程 A - 9 >と同様な条件で行うことができる。



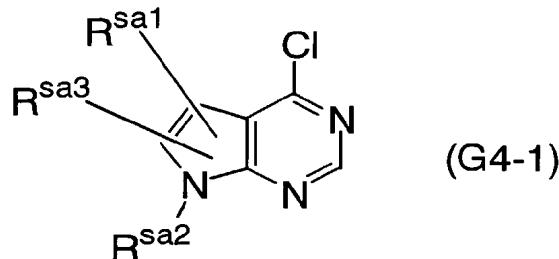
(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 B - 3 >

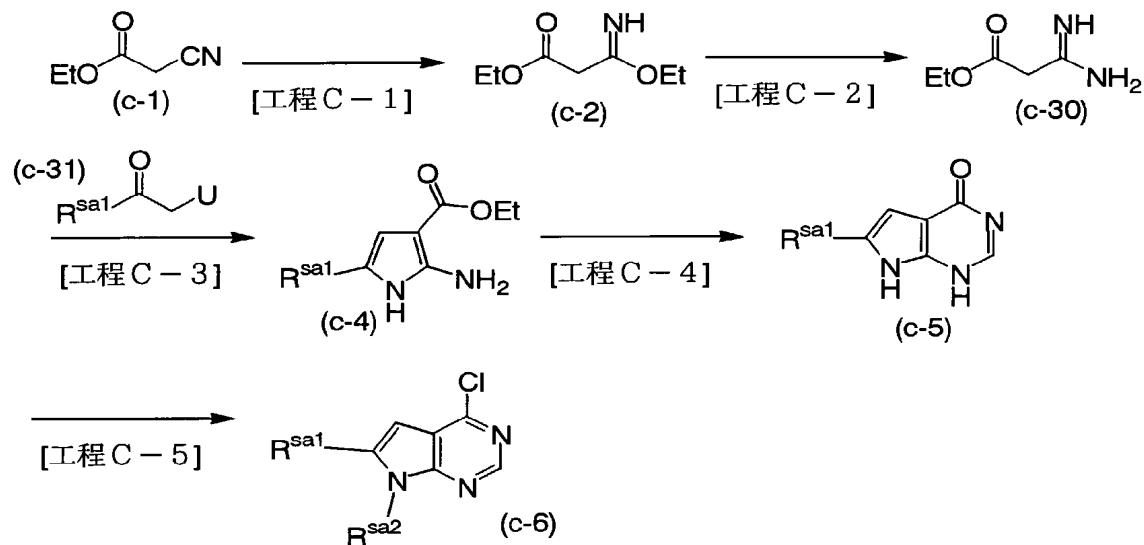
インドールの 3 位への置換基の導入の工程である。化合物 (b - 4) を N - クロロスシンイミド、N - ブロモスクシンイミドなどのハロゲン化試薬または、オキシ塩化リンやチオニルクロリドとジメチルホルムアミドとの混合試薬を作用させることにより化合物 (b - 5) を得ることができる。反応溶媒は、2 - プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドなどを使

用することができ、反応温度は、0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は、10分から30時間である。

[製造方法4-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G4-1)の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

一般式(G4-1)は、WO97/02266, PCT/EP96/02728, Journal of Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 39, No. 12, 2285-2292に記載された方法に従い合成することができる。

<工程C-1>

イミデートを合成する反応である。シアノ酢酸エチルをジオキサンなどの溶媒中で塩酸を作用させることにより目的のイミデート体化合物(c-2)を得ることができる。反応温度は0°C付近から室温が望ましく、反応時間は数時間から数

日間である。

<工程 C - 2 >

アミジンを合成する反応である。化合物 (c - 2) をエタノール中アンモニアガスを作用させることにより目的のアミジン体化合物 (c - 3) を得ることができる。反応温度は 0 °C 付近から室温であり、反応時間は数時間である。

<工程 C - 3 >

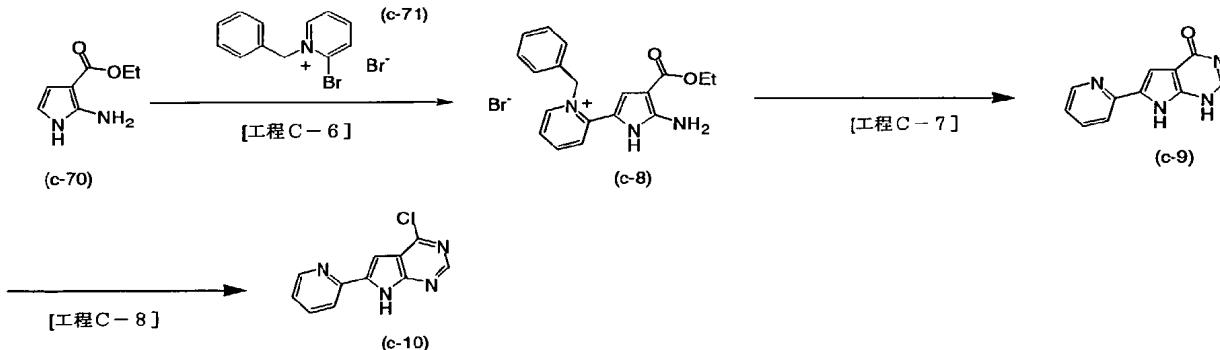
ピロール誘導体を合成する反応である。化合物 (c - 3) をエタノール中、 $\alpha$ -ハロケトン誘導体 (c - 3 1) と反応させることにより、目的のピロール誘導体化合物 (c - 4) を得ることができる。反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は数時間から数日間である。

<工程 C - 4 >

ピロール環のピロロピリミジン環への閉環反応である。化合物 (c - 4) にホルムアミド、蟻酸を作用させることにより目的の化合物 (c - 5) を得ることができる。溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用でき、反応温度は 100 °C 付近から加熱還流温度である。反応時間は数時間から数日である。

<工程 C - 5 >

クロル化の工程である。<工程 A - 3 >と同様の操作により、目的のクロル体化合物 (c - 6) を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 C - 6 >

ピロール誘導体化合物 (c - 70) の 5 位に置換基を導入する反応である。化合物 (c - 70) に 2, 6-二ルチジン存在化、化合物 (c - 71) を窒素気流化、遮光条件で作用させることにより目的の化合物 (c - 8) を得ることができる

。反応溶媒は、ジクロロメタンなどを使用することができ、反応温度は0°Cから室温であり、反応時間は1時間から30時間である。

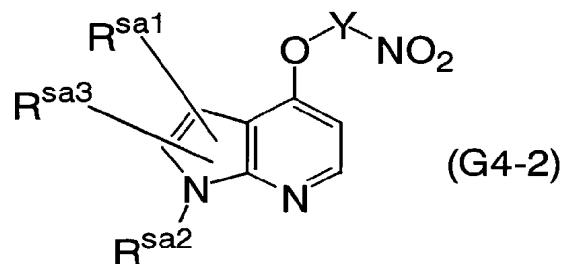
#### <工程C-7>

(工程C-4)と同様の操作により化合物(c-9)を得ることができる。

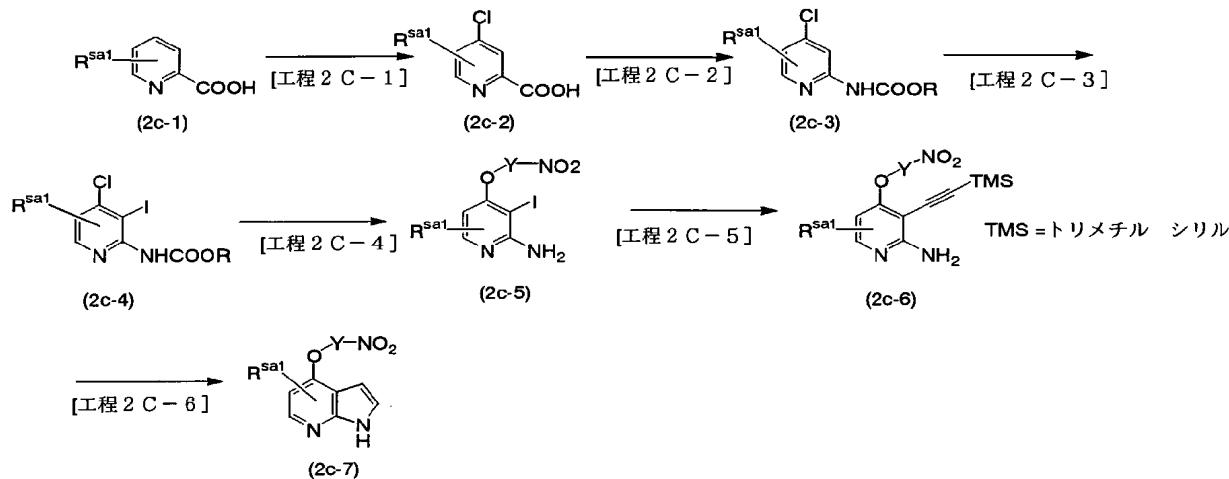
#### <工程C-8>

(工程A-3)と同様の操作により化合物(c-10)を得ることができる。

#### [製造方法4-2]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物(G4-2)の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程2C-1>

クロル化反応である。化合物(2c-1)に塩化チオニルを作用させると目的の化合物(2c-2)を得ることができる。反応溶媒は、塩化チオニルなどが使用でき、反応温度は加熱還流温度であり、反応時間は数時間から数日である。

#### <工程2C-2>

カルボン酸のカーバメート誘導体（2c-3）への転位反応である。カルボン酸誘導体化合物（2c-2）にジフェニルホシホリルアジド、トリエチルアミン存在化、*t*er*t*-ブタノール、ベンジルアルコール、トリメチルシリルアルコールなどを作用させると目的のカーバメート誘導体化合物（2c-3）を得ることができる。反応溶媒は、*t*er*t*-ブタノール、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程2C-3>

ヨード化反応である。塩基によりピリジンの3位にアニオンを発生させ、ヨウ素を作用させることによりヨード体化合物を得て、さらに脱カーバメート反応を行うことにより目的の化合物（2c-4）を得ることができる。ヨード化の反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどが使用でき、反応温度は-78°Cから室温であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、*n*-ブチルリチウムなどを使用することができる。N、N、N'、N'-テトラメチルエチエンジアミンなどの塩基も適宜添加することができる。脱カーバメート反応の反応溶媒は、水、アルコール類などが使用でき、酸として、臭化水素酸水溶液、塩酸水溶液などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は1分から数時間である。

#### <工程2C-4>

<工程A-4>と同様の操作により目的の化合物（2c-5）を得ることができる。

#### <工程2C-5>

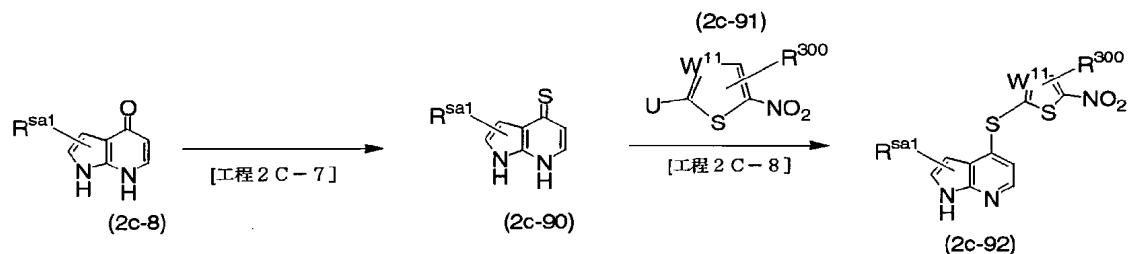
ヨード体（2c-5）とアセチレン誘導体とのカップリング反応である。ヨード体にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなど、ヨウ化第一銅など存在化、（トリメチル）アセチレンなどを作用させることにより目的の化合物（2c-6）を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどが使用でき、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程2C-6>

環化反応である。化合物（2c-6）をヨウ化第一銅存在化、加熱することにより目的の環化体化合物（2c-7）を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は80°Cから加熱還流温度であり、反応時間は5分から10時間である。

#### [製造方法4-3]

製造方法4-2中の化合物（2c-7）の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

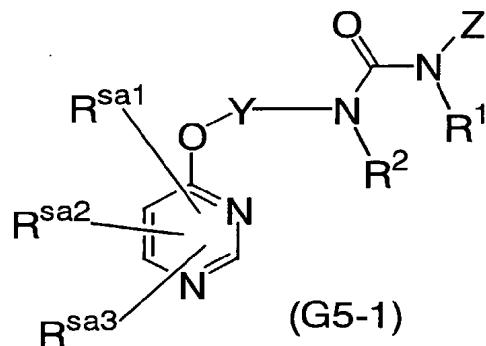
#### <工程2C-7>

ケトン体（2c-8）のチオケトン体（2c-90）への変換反応である。<工程2A-2>と同様の操作により合成することができる。

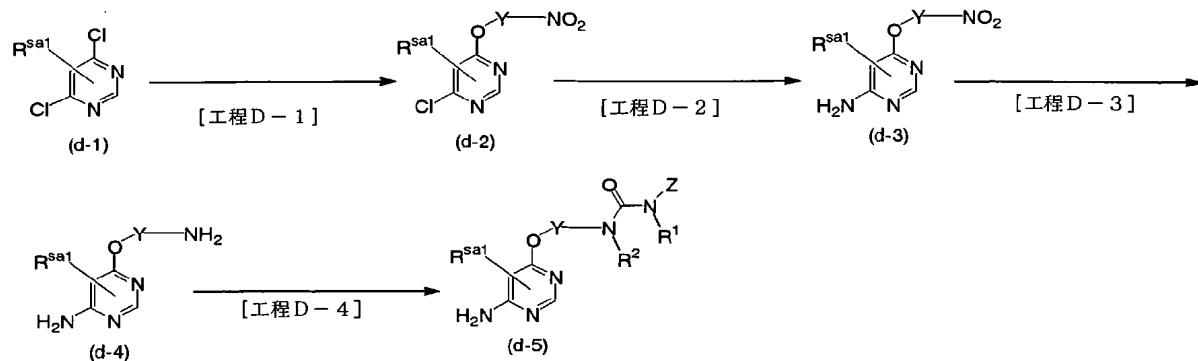
#### <工程2C-8>

<工程2A-3>と同様の操作により合成することができる。

#### [製造方法5-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)で表される化合物（G5-1）の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 D - 1 >

(工程 A - 4) と同様の操作により目的の化合物 (d - 2) を得ることができる。

#### <工程 D - 2 >

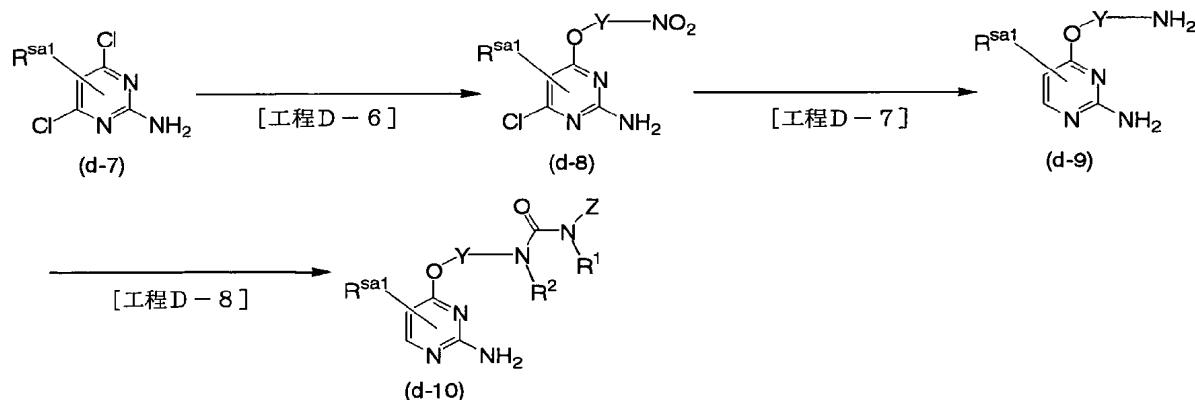
クロル基のアミノ化の工程である。2-クロロピリミジン誘導体 (d - 2) にアンモニアを作用させることにより目的のアミノ体化合物 (d - 3) を得ることができる。反応溶媒は、エタノール、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は 0 °C から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。

#### <工程 D - 3 >

ニトロ体化合物 (d - 3) のアミノ体化合物 (d - 4) への還元反応である。(工程 A - 5) と同様の操作により目的のアミノ体化合物 (d - 4) を得ることができる。

#### <工程 D - 4 >

(工程 A - 7) と同様の操作により目的のウレア体化合物 (d - 5) を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 D - 6 >

(工程 A - 4) と同様の操作により目的の化合物 (d - 8) を得ることができる。

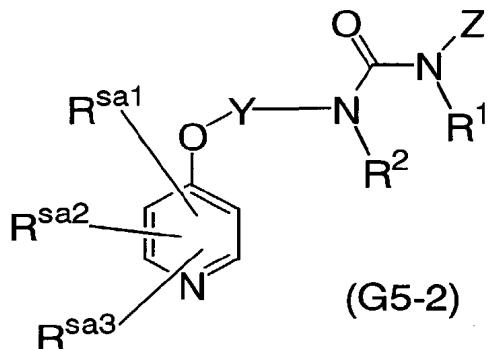
#### <工程 D - 7 >

脱クロル化およびニトロ基の還元反応の工程である。水酸化パラジウム－水素などの一般的な接触還元条件により目的の化合物 (d - 9) を得ることができる。反応溶媒はメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどが挙げられ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は 10 分から 30 時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

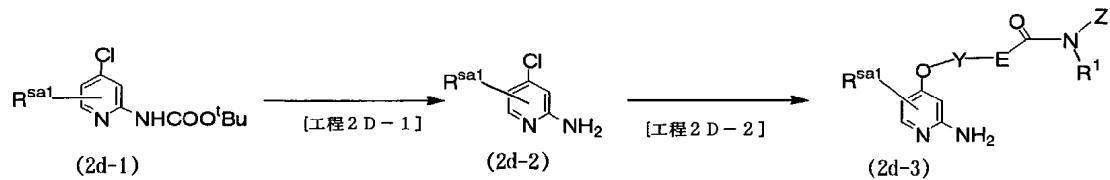
#### <工程 D - 8 >

(工程 A - 7) と同様の操作により目的のウレア体化合物 (d - 10) を得ることができる。

#### [製造方法 5 - 2]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 5 - 2) の代表的製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

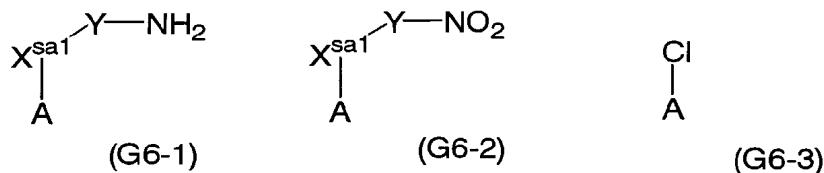
#### <工程 2 D - 1 >

脱カルバメート反応である。化合物 (2 d - 1) に酸を作用させることにより目的のアミン誘導体化合物 (2 d - 2) を得ることができる。溶媒として、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は 10 分から 30 時間である。酸として、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸などを使用することができる。

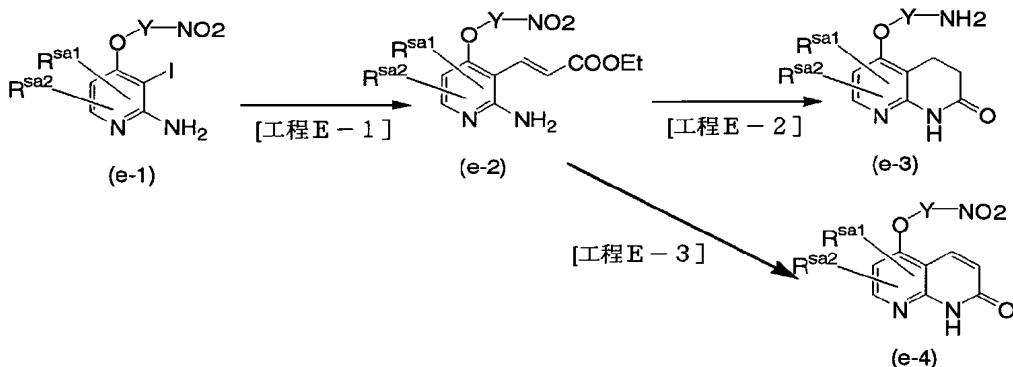
#### <工程 2 D - 2 >

化合物 (2 d - 2) を用い、製造方法 5 - 1 中の [工程 D - 6 ] ~ [工程 D - 8 ] と同様に操作を行い、ウレア誘導体 (2 d - 3) を得ることができる。

#### [製造方法 6 ]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (G 6 - 1 ) (G 6 - 2 ) (G 6 - 3 ) の別途製造方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 E - 1 >

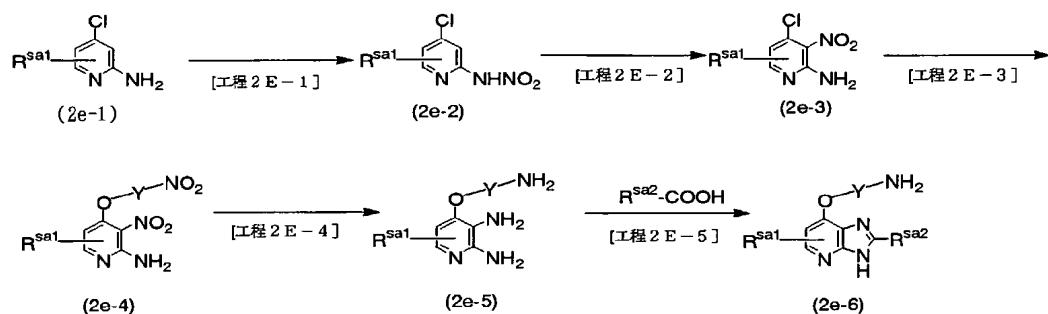
ヨード体とエチルアクリレートとのカップリング反応である。化合物（e-1）に、触媒としてパラジウムアセテートなど、3級アミン、例えば、トリブチルアミンなどの存在化にエチルアクリレートを作用させると目的の化合物（e-2）を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は100°Cから加熱還流温度であり、反応時間は5分から30時間である。

#### <工程E-2>

二重結合の還元、次いで環化反応とニトロ基の還元反応である。化合物（e-2）にパラジウム炭素一水素の条件で反応を行うと二重結合の還元、環化反応、ニトロ基の還元が進行する。反応溶媒は、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアルデヒドなどを使用することができ、接触還元は常圧または加圧下で行うことができる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

#### <工程E-3>

光照射による二重結合の異性化、次いで環化反応である。反応溶媒は、メタノールなどを使用することができ、2'-アセトナフトン存在化、光照射することにより目的の化合物（e-4）が得られる。反応時間は10分から30時間である。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程2 E-1>

ニトロ化の反応である。化合物（2e-1）に硫酸、発煙硝酸を作用させることにより目的の化合物（2e-2）を得ることができる。反応溶媒は、硫酸、発煙硝酸などを使用することができ、反応温度は0°Cから室温である。反応時間は

10分から30時間である。

<工程2E-2>

ニトロ基の転位反応である。化合物(2e-2)に硫酸を作用させることにより目的の化合物(2e-3)を得ることができる。反応溶媒は、硫酸を使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程2E-3>

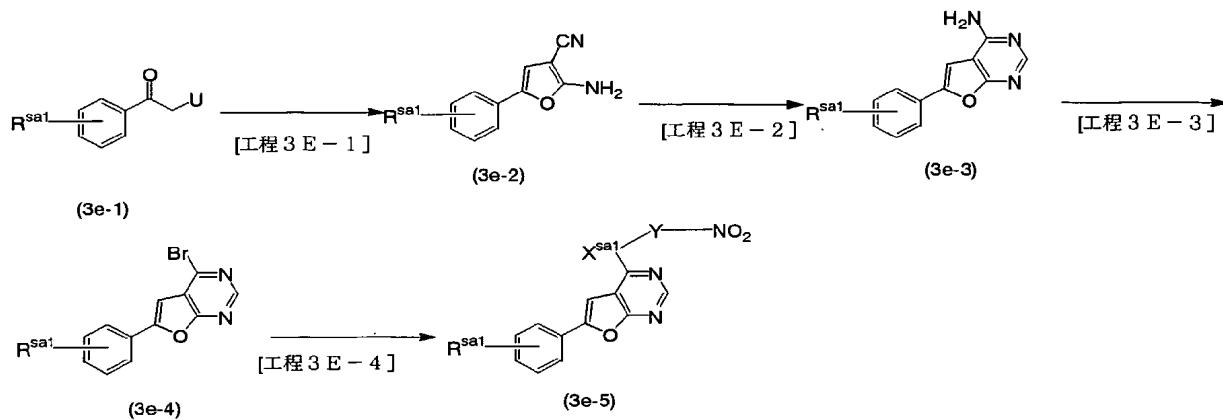
化合物(2e-3)をニトロ基を含有する所望の求核剤と1-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、クロルベンゼンなどを反応溶媒として用いて求核置換反応させることにより目的のニトロ体化合物(2e-4)が得られる。適宜塩基として有機塩基たとえばジイソプロピルエチルアミンなど、または無機塩基たとえば炭酸カリウムなどを加えてもよい。反応時間は10分から30時間である。反応温度は室温から加熱還流の温度である。

<工程2E-4>

ニトロ基のアミノ基への還元反応である。<A-5>と同様の操作により目的の化合物(2e-5)を得ることができる。

<工程2E-5>

カルボン酸とジアミン体(2e-5)による縮合反応である。ジアミン体化合物(2e-5)にカルボン酸を作用させることにより目的の化合物(2e-6)を得ることができる。反応溶媒は、ポロリン酸などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。脱水剤として、ポリリン酸、五酸化リンなどを用いることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 E - 1 >

ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、35巻、1313（1998）に記載の方法によって合成することができる。 $\alpha$ -ハロケトン誘導体（3e-1）にマロノニトリルを作用させることにより化合物（3e-2）を合成することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基として、ジエチルアミンを使用することができる。

<工程 3 E - 2 >

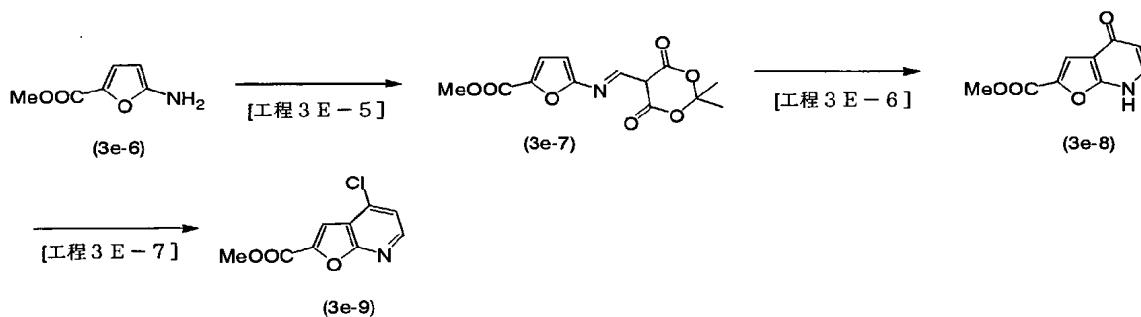
フロピリミジン環構築の工程である。化合物（3e-2）をホルムアミド中、無水酢酸を添加し、200°C程度に加熱することにより目的の化合物（3e-3）を得ることができる。反応時間は数時間程度である。

<工程 3 E - 3 >

プロム化の反応である。化合物（3e-3）にジブロモメタンと亜硝酸イソアミルを作用させることにより目的のプロム体化合物（3e-4）を得ることができる。反応溶媒は、ジブロモメタンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

<工程 3 E - 4 >

（工程A-4）と同様の操作により化合物（3e-5）を得ることができる。



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 E - 5 >

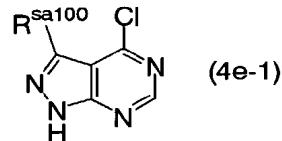
（工程A-1）と同様の操作により化合物（3e-7）を得ることができる。

<工程 3 E - 6 >

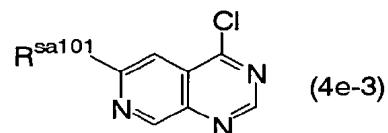
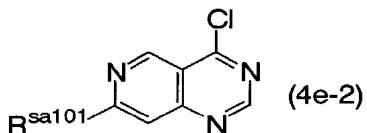
(工程 A - 2) と同様の操作により化合物 (3 e - 8) を得ることができる。

<工程 3 E - 7 >

(工程 A - 3) と同様の操作により化合物 (3 e - 9) を得ることができる。

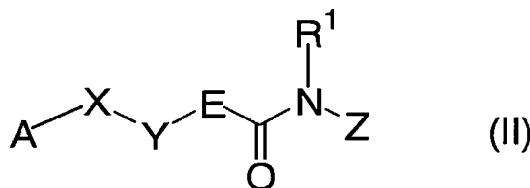


(式中、 $R^{sa100}$ は置換基を有していてもよいフェニルアミノ基または置換基を有していてもよいベンジルアミノ基などの置換基を意味する。) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、40, 3601 (1997) などに合成方法記載の化合物。



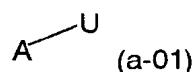
(式中、 $R^{sa101}$ は、フッ素原子、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC1 - 6アルコキシ基または置換基を有していてもよいC2 - 7アシリルアミノ基などの置換基を意味する。) ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 39, 1823 (1996) などに合成方法記載の化合物。

[製造方法 7]



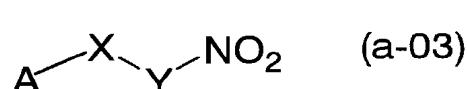
(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (II) の代表的製造方法

(1) 式、



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (a-01) は一般にこれまで知られている通常の有機反応などをを利用して合成することができる。また、化合物 (a-01) として、前記製造方法 4-1、4-2、5-1、5-2、6 中に記載の化合物 (c-6)、(c-10)、(2c-4)、(d-1)、(d-2)、(d-7)、(3e-4)、(2e-4)、(3e-9)、(4e-1)、(4e-2) または (4e-3) などを用いることができる。化合物 (a-01) を用い、(製造方法 2-1) 中の (工程 A-4) ~ (工程 A-11) 記載の反応条件、(製造方法 2-2) 中記載の反応条件、(製造方法 2-3) 中記載の反応条件、および (製造方法 3) 中記載の反応条件を用いることにより、化合物 (II) を製造することができる。

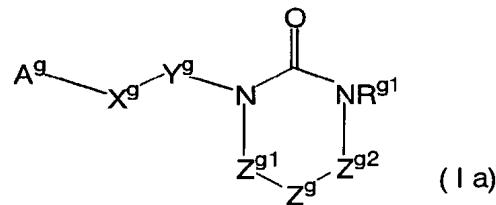
(2)



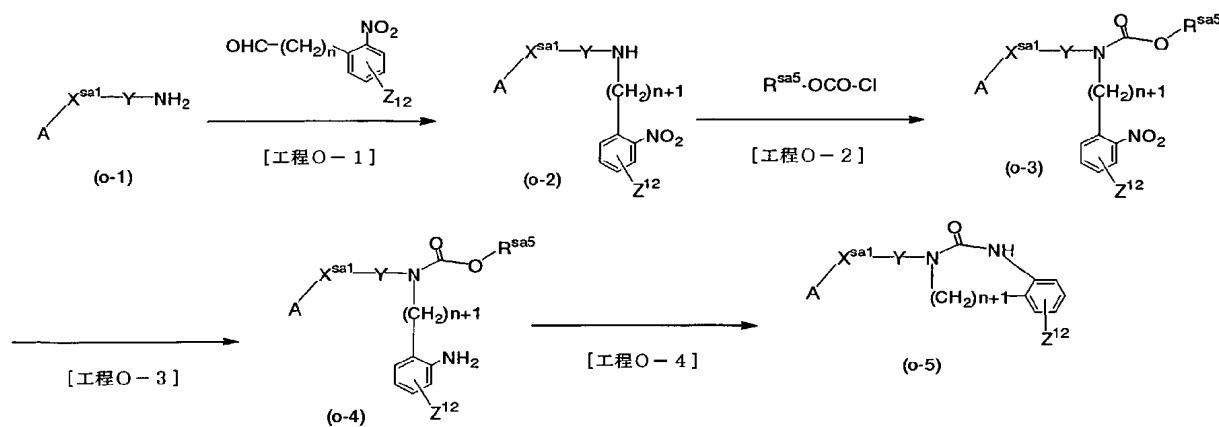
(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

化合物 (a-03) または (a-04) を、製造方法 2-1 中の [A-5] ~ [A-11] の条件を適宜組み合わせて用いて、ウレア誘導体 (II) を得ることができる。化合物 (a-03) または (a-04) としては、具体的には例えば化合物 (2c-7)、(2c-92)、(e-4)、(3e-5)、(e-3)、(e-6) などを用いることができる。

[製造方法 8-1]



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の代表的合成法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 O - 1 >

還元的アミノ化の工程である。化合物 (o - 1) にアルデヒド誘導体を還元的に作用させることにより目的の化合物 (o - 2) を得ることができる。反応溶媒は、酢酸、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、ジクロロメタン、メタノールなどを使用することができ、反応温度は 0 °C から加熱還流温度であり、反応時間は 30 分から 30 時間である。還元剤としては、ソジウムトリアセトキシボロヒドリド、ソジウムボロヒドリドなどを使用することができる。

#### <工程 O - 2 >

カーバメート化の工程である。化合物 (o - 2) にクロロホーメート誘導体を作用させることにより目的の化合物 (o - 3) を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどを使用することができ、反応温度は 0 °C から加熱還流温度であり、反応時間は 30 分から 30 時間である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。

#### <工程 O - 3 >

ニトロ基のアミノ基への還元の工程である。<A - 5>と同様の操作により目的の化合物 (o - 4) を得ることができる。

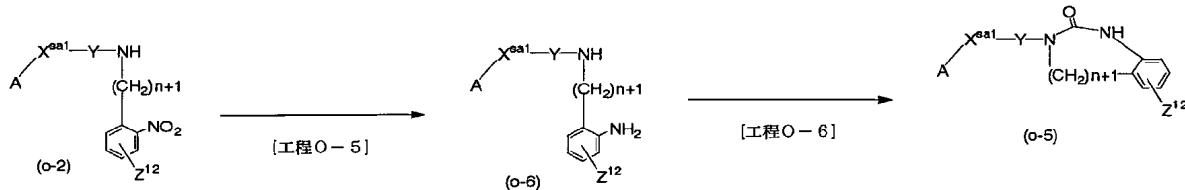
#### <工程 O - 4 >

分子内環化反応の工程である。分子内に存在するアミノ基とカーバメート基が反応して目的の化合物 (o - 5) を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなど

を使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基としては、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。

### [製造方法8-2]

#### 化合物(o-5)の別途製造方法



(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

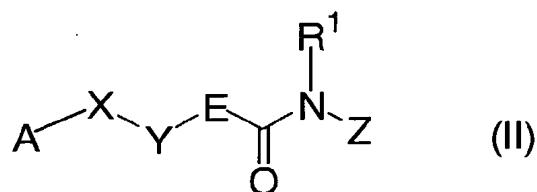
#### <工程o-5>

ニトロ基のアミノ基への還元の工程である。<A-5>と同様の操作により目的のジアミン体化合物(o-6)を得ることができる。

#### <工程o-6>

分子内環化反応の工程である。分子内に存在する2つのアミノ基をホスゲン、トリホスゲン、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ))fosfonium ヘキサフルオロfosfato、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、1, 1-カルボニルジイミダゾールなどを縮合剤として用いることにより目的の化合物(o-5)を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。塩基として適宜、水素化ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミンなどを添加することができる。

### [製造方法9]

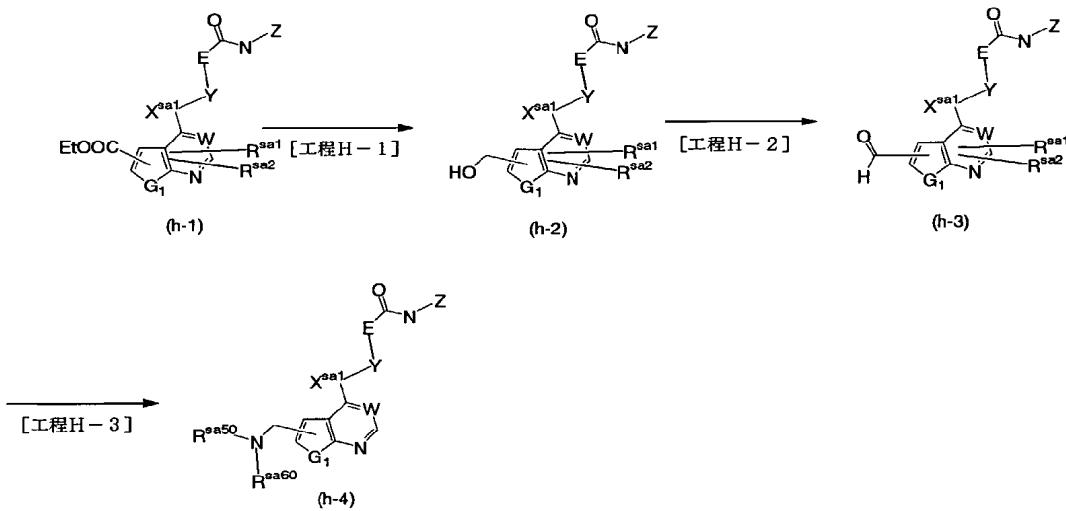


(式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物 (II) 中の環 A 上の置換基の変換反応

一般に用いられている酸化反応、還元反応、エステル形成反応、アミド形成反応、保護基形成反応、脱保護反応、加水分解反応、脱水反応、転移反応、求核反応、求核置換反応および芳香環求電子置換反応など有機反応を適宜用いることにより行うことができる。

具体的には例えば以下のように、環 A 上の置換基変換を行うことができる。また、以下の反応を (1) 適宜組み合わせて行うことができ、(2) 最終物だけでなく中間体に用いることもでき、(3) 環 A に直接結合している置換基の変換だけでなく、環 A の置換基中にあり、直接結合していない部位の置換基変換にも用いることができる。

#### [製造方法 10]



(式中、 $G_1$  は置換基を有していてもよい窒素原子または酸素原子を意味する。そのほか各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 H-1 >

エステル体化合物 (h-1) のアルコール体化合物 (h-2) への還元反応で

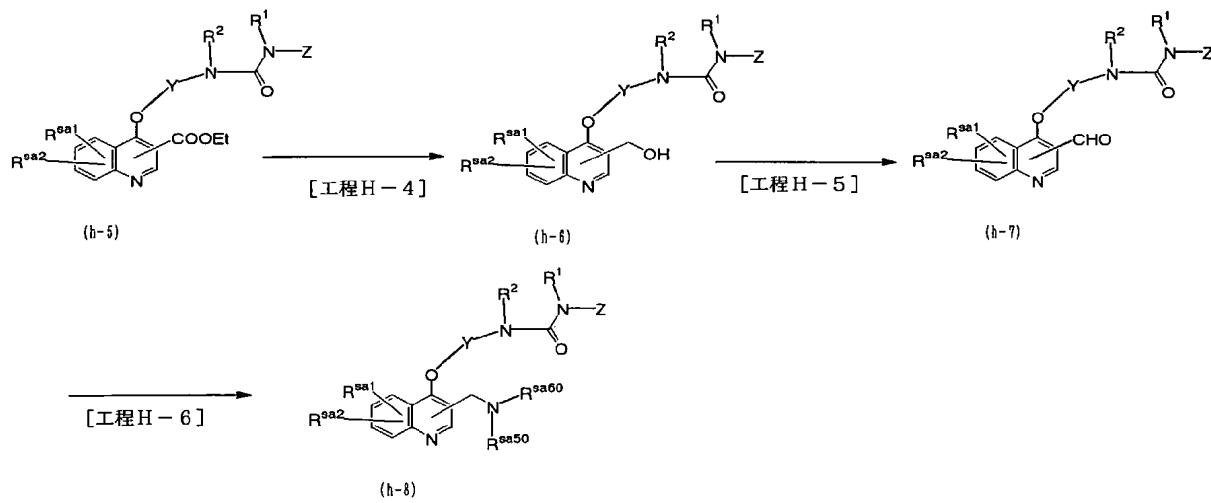
ある。還元剤としては、リチウムボロヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリドなどを使用することができ、反応溶媒は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどを使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

#### <工程H-2>

アルコール体化合物(h-2)のアルデヒド体化合物(h-3)への酸化反応である。酸化剤としては、二酸化マンガン、ピリジウムクロロクロメート(PCA)、ピリジウムジクロメート(PDC)などを使用することができ、反応溶媒は、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は30分から30時間である。

#### <工程H-3>

還元的脱アミノ化反応である。アルデヒド誘導体化合物(h-3)にアミノ誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することにより化合物(h-4)を得ることができる。反応溶媒として、メタノール、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0°Cから加熱還流温度である。



(式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程H-4>

エステル体化合物(h-5)のアルコール体化合物(h-6)への還元反応である。(工程H-1)と同様の操作により目的の化合物(h-6)を合成するこ

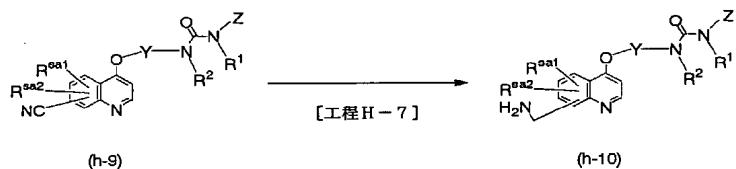
とができる。

#### <工程 H - 5 >

アルコール体化合物 (h - 6) のアルデヒド体化合物 (h - 7) への酸化反応である。 (工程 H - 2) と同様の操作により目的の化合物 (h - 7) を合成することができる。

#### <工程 H - 6 >

還元的脱アミノ化反応である。 (工程 H - 3) と同様の操作により化合物 (h - 7) から目的の化合物 (h - 8) を得ることができる。

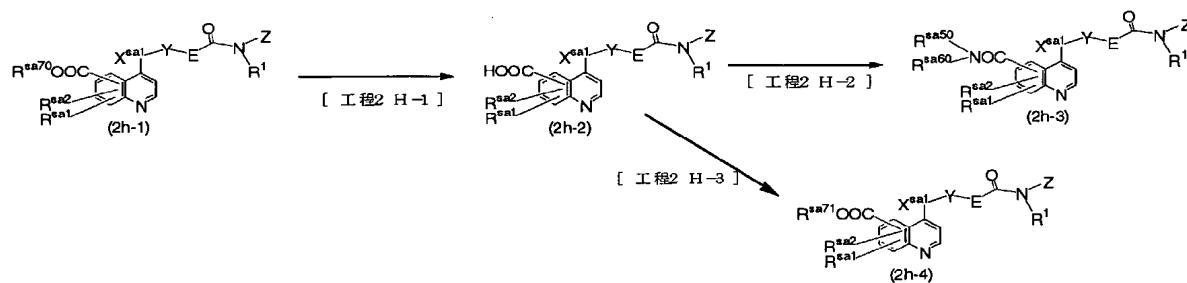


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 H - 7 >

シアノ基のアミノメチル基への還元反応の工程である。通常の接触還元反応 (パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-水素など) により化合物 (h - 9) から目的の化合物 (h - 10) を得ることができる。反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から加熱還流温度である。酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸など添加することができる。

#### [製造方法 10 - 2 ]



(式中、各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 2 H - 1 >

化合物 (2 h - 1) 中のエステルの加水分解反応を行い、化合物 (2 h - 2) を得る工程である。反応中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カルシウム

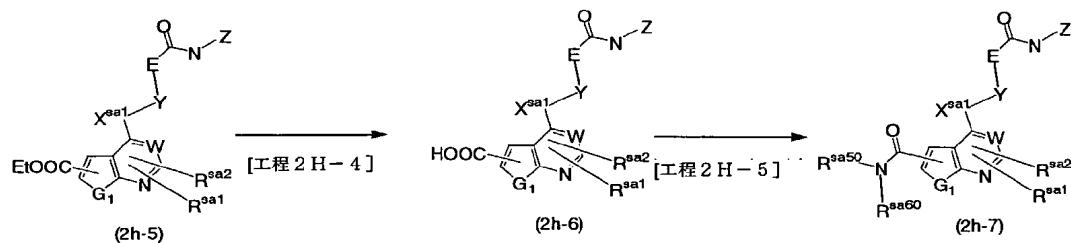
ム、炭酸ナトリウムなどの塩基を用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から 加熱還流温度である。溶媒は、水、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

#### <工程 2 H - 2 >

カルボン酸とアミン誘導体との縮合反応によるアミド誘導体 (2 h - 3) の合成である。化合物 (2 h - 2) とアミン誘導体を縮合剤存在化反応させることにより化合物 (2 h - 3) を得ることができる。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド、(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ)) フオスフォニウム ヘキサフルオロfosfateなどを用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から 加熱還流温度である。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。

#### <工程 2 H - 3 >

カルボン酸とアルコールとの縮合反応によるエステル体 (2 h - 4) の合成である。化合物 (2 h - 2) とアルコール誘導体を縮合剤存在化反応させることにより化合物 (2 h - 3) を得ることができる。縮合剤として、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリドなどを用いることができる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から 加熱還流温度である。溶媒は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどを用いることができる。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

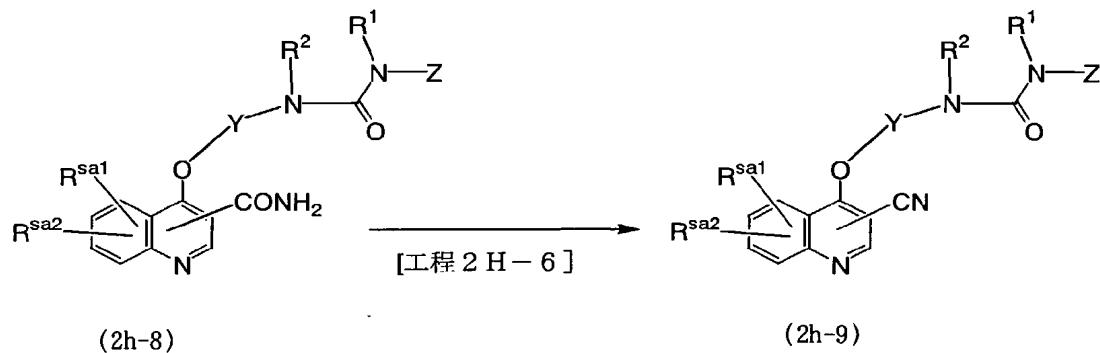
#### <工程 2 H - 4 >

化合物 (2 h - 5) 中のエステルの加水分解反応を行い、化合物 (2 h - 6)

を得る工程である。（工程 2 H - 1）と同様の操作により化合物（2 h - 5）から化合物（2 h - 6）を得ることができる。

#### <工程 2 H - 5 >

カルボン酸誘導体（2 h - 6）とアミノ誘導体との縮合反応によりアミド誘導体（2 h - 7）を合成する工程である。（工程 2 H - 2）と同様の操作により化合物（2 h - 6）から化合物（2 h - 7）を得ることができる。

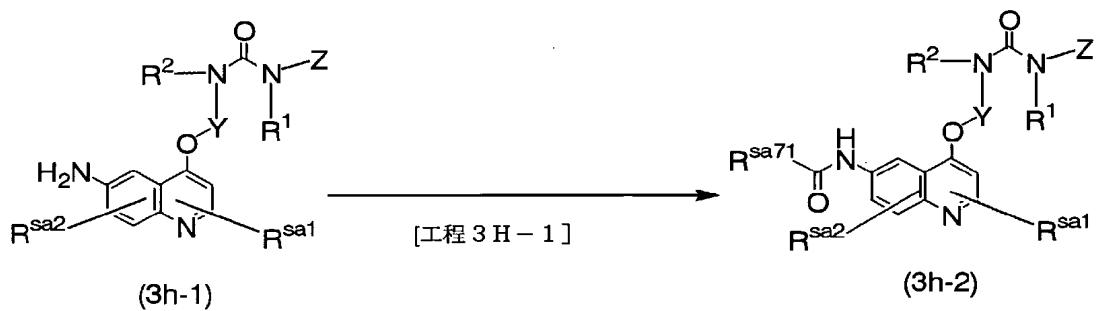


（式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。）

#### <工程 2 H - 6 >

カルバモイル化合物（2 h - 8）の脱水反応によるニトリル誘導体（2 h - 9）を得る工程である。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどを使用することができ、脱水試薬として、塩化チオニル、トリフルオロ酢酸無水物、ジシクロヘキシリカルボジイミドなどを使用することができる。塩基として、ピリジン、トリエチルアミンなどを使用することができる。反応温度は 0 °C から加熱還流温度であり、反応時間は 30 分から 30 時間である。

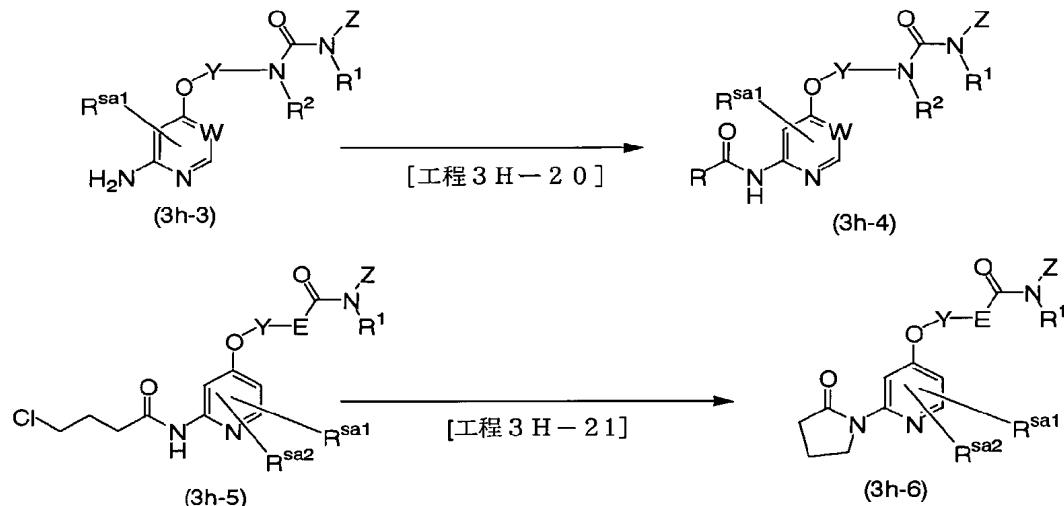
#### [製造方法 10 - 3 ]



（式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。）

#### <工程 3 H - 1 >

アミノ基のアシル化の工程である。化合物（3 h - 1）に酸クロリド、または酸無水物などを作用させることにより目的の化合物（3 h - 2）を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基としてトリエチルアミンなどを使用することができる。



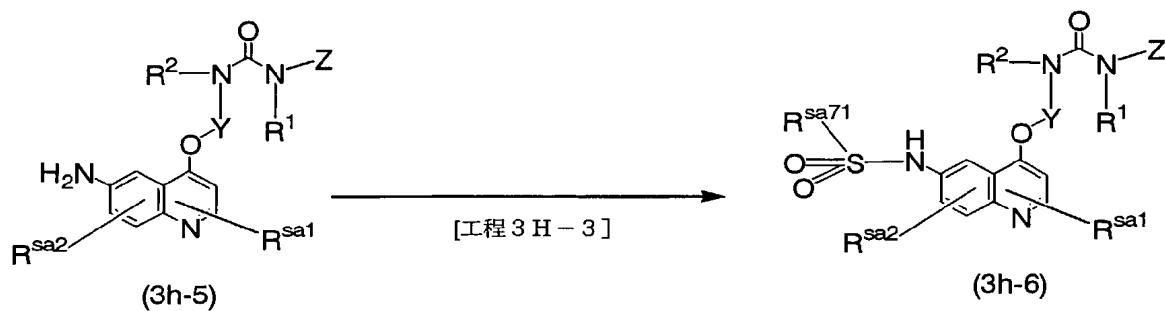
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 3 H - 2 0 >

アシル化の工程である。化合物（3 h - 3）に酸クロリド、酸無水物などを作用させることにより目的の化合物（3 h - 4）を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ピリジンなどが使用でき、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基としてトリエチルアミン、ピリジンなどを使用することができる。

#### <工程 3 H - 2 1 >

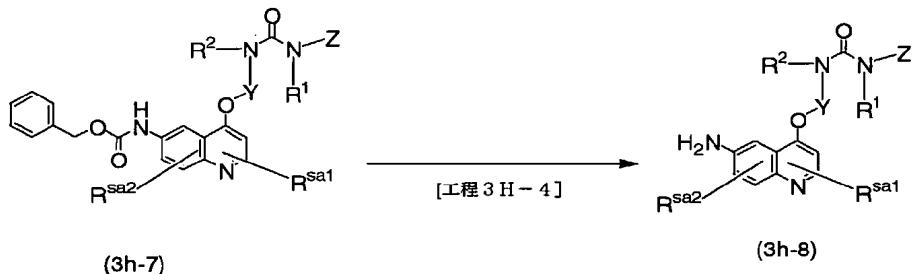
環化反応である。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどが使用することができ、反応温度は100°Cから加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 H - 3 >

スルホンアミド化の工程である。化合物（3 h-5）にスルホニルクロリド誘導体を作用させることにより目的の化合物（3 h-6）を得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、トリエチルアミン、ピリジンなどを使用することができる。

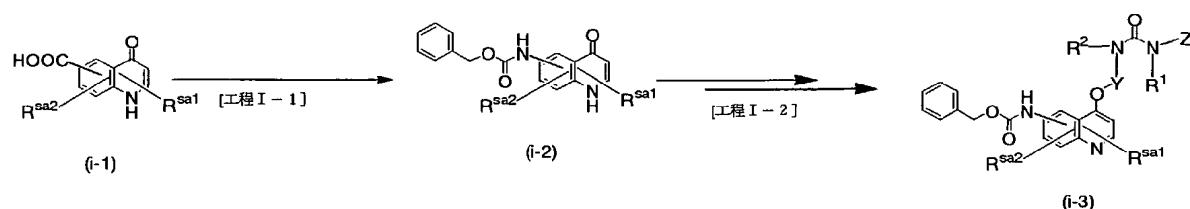


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 3 H - 4 >

脱ベンジルオキシカルボニル化の工程である。通常の接触還元反応（パラジウム－炭素、水酸化パラジウム－炭素と水素など）により、化合物（3 h - 7）から化合物（3 h - 8）を得ることができる。溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0°Cから加熱還流温度である。酸として、トリフルオロ酢酸、塩酸など添加することができる。

## 〔製造方法 1 1 〕



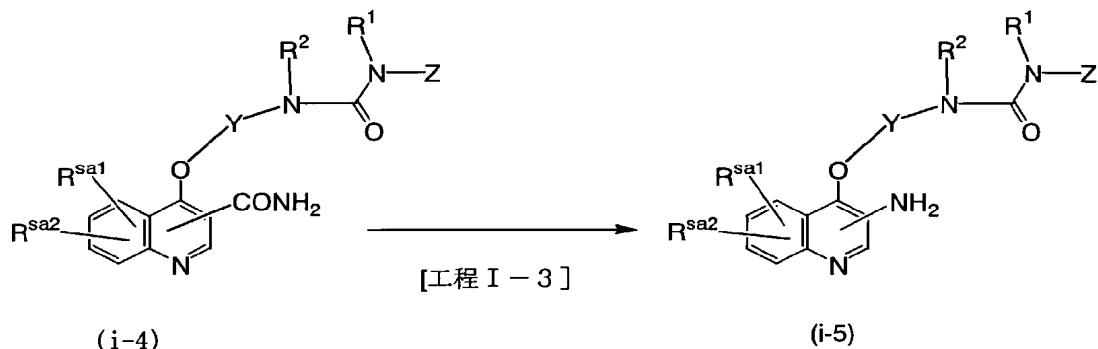
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 I - 1 >

カルボン酸のアミノ誘導体（i-2）への転位反応である。カルボン酸誘導体（i-1）にジフェニルホシホリルアジド、トリエチルアミン存在化、ベンジルアルコールを作用させることにより、化合物（i-1）から化合物（i-2）を得ることができる。反応溶媒は、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、トルエンなどを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

<工程 I - 2 >

(工程A-4) (工程A-5) (工程A-7)と同様の操作により、化合物(i-2)から化合物(i-3)を得ることができる。

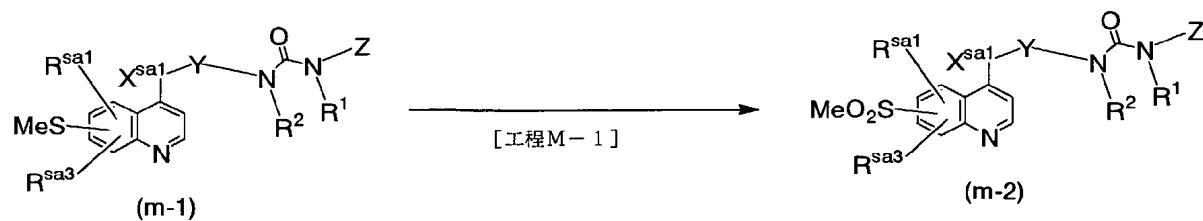


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 I - 3 >

カルバモイル基のアミノ基への転位反応の工程である。臭素水、水酸化ナトリウムなどの塩基を作用させることにより、化合物(i-4)からアミノ体化合物(i-5)を得ることができる。反応溶媒は、水などを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から10時間である。

### 〔製造方法 12-1〕

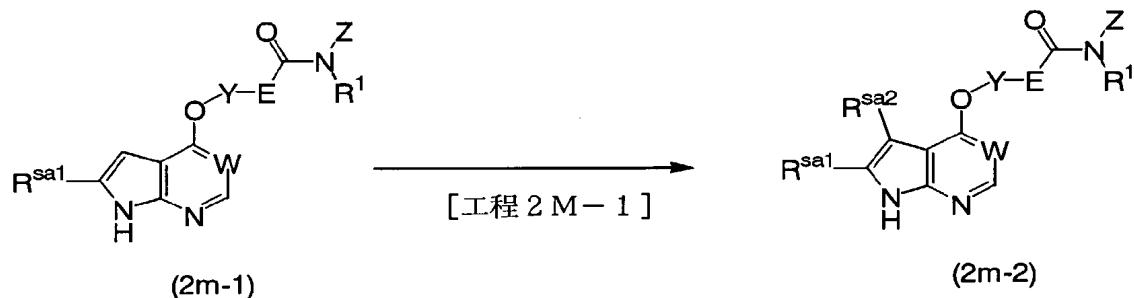


(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程M-1>

メチルチオ基のメチルスルホン基への変換反応である。化合物 (m-1) に過酸を作用させることにより目的の化合物 (m-2) を得ることができる。過酸としては、3-クロロ過安息香酸などを使用することができ、反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムなどを使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0°Cから室温である。

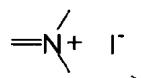
### [製造方法 1 2 - 2 ]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

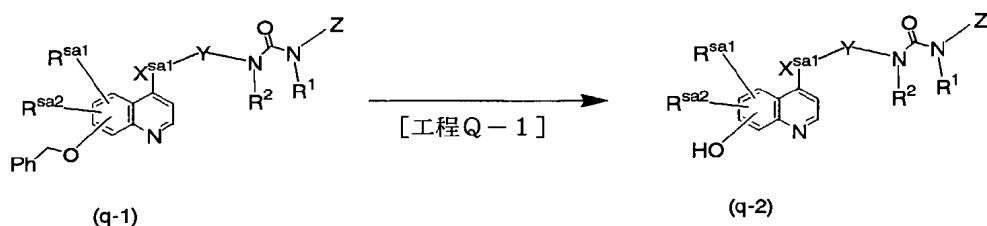
<工程 2 M-1 >

求電子反応による芳香環への置換基導入の工程である。化合物（2m-1）に求電子試薬を反応させ化合物（2m-2）を得ることができる。求電子試薬としては具体的には例えば、ビルスマイアー（Vilsmeier）試薬（ジメチルホルムアミドやN-メチルホルムアニリドとオキシ塩化リンから調整することができる）、N-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、アシリクロリドとルイス酸（例えば、塩化アルミニウム、チタニウムテトラクロリドなど）の組合せ、式



で表される試薬などを作用させることができる。それぞれ、ホルミル基、クロル基、ブロム基、アシル基、ジメチルアミノメチル基などを導入することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタン、トルエンなどを使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。

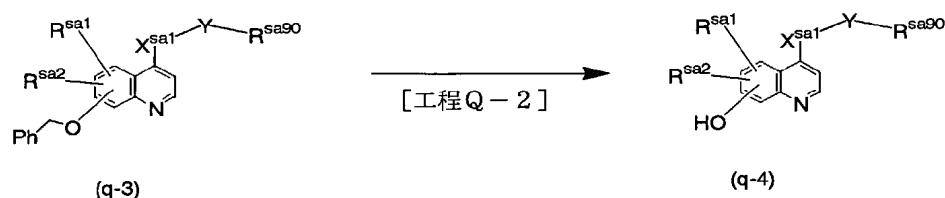
[製造方法 1 3 ]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程Q-1>

化合物 (q-1) 中の水酸基の保護基の脱保護反応の工程である。反応はベンジル基で保護されたフェノール基を脱保護する通常行われている方法と同様に行なうことができる。具体的には例えば、試薬としてトリフルオロ酢酸-チオアニソール、水酸化パラジウム-水素、酸化白金-水素などを用いることができる。反応溶媒は、トリフルオロ酢酸、ジメチルホルムアミドなどを用いることができ、反応時間は 10 分から 30 時間で、反応温度は室温から加熱還流温度で行なうことができる。

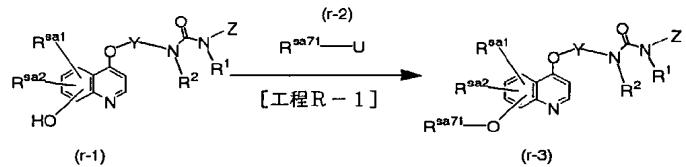


(式中、 $R^{sa90}$ はアミノ基またはニトロ基を意味する。その他の各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程Q-2>

化合物 (q-3) 中の水酸基の保護基の脱保護反応の工程である。反応は前記 (工程 Q-1) と同様な条件で行うことができる。

## [製造方法 1 4 ]



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

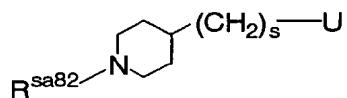
#### <工程 R - 1 >

化合物 (r - 1) にハロゲン化アルキル誘導体 (r - 2) などの求電子試薬を反応させ、化合物 (r - 3) を得る工程である。反応はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランなどを溶媒として使用でき、反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から加熱還流温度で行うことができる。反応は塩基を用いてもよく、具体的には例えば炭酸カリウム、炭酸セシウムなどが挙げられる。

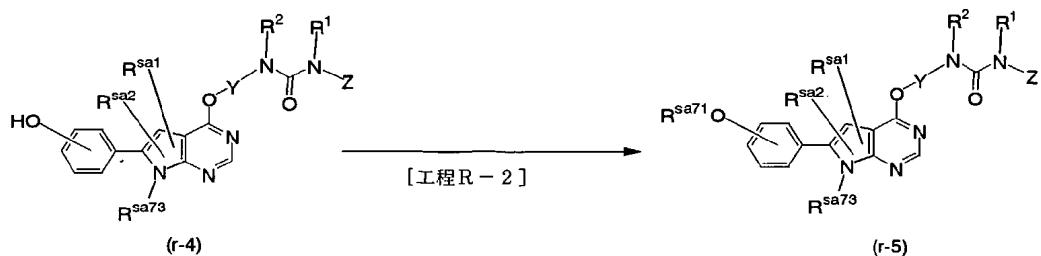
反応させるハロゲン化アルキル誘導体 ( $R^{sa71}-U$ ) としては、具体的には例えば (1) 式、 $R^{sa80}S-(CH_2)_s-Cl$  (式中、s は 1 - 6 の整数を意味する。) その他の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表されるハロゲン化アルキルチオ誘導体、(2) 式、 $Br-(CH_2)_s-Cl$  (式中、s は 1 - 6 の整数を意味する。) で表されるハロゲン化アルキル誘導体、(3) 式



(式中、U は脱離基を意味する。) で表されるプロピレンオキシド誘導体、(4) 式



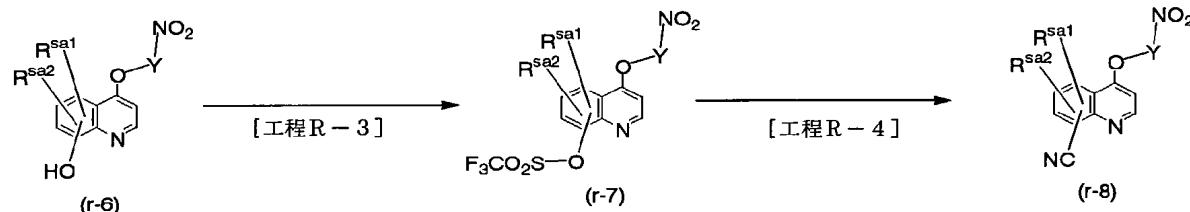
(式中、U は脱離基を意味し、 $R^{sa82}$  は t-ブリトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味し、s は 1 - 6 の整数を意味する。) で表される化合物、または (5)  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されたハロゲン化アルキル誘導体などをあげることができる。



(式中、R<sup>s a 7 3</sup>は水素原子または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基を意味する。その他の各記号は、前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R - 2 >

フェノール誘導体（r-4）に作用させ、置換基R<sup>s a 7 1</sup>を導入する工程である。  
（工程R-1）と同様の操作により置換基R<sup>s a 7 1</sup>を導入することができる。



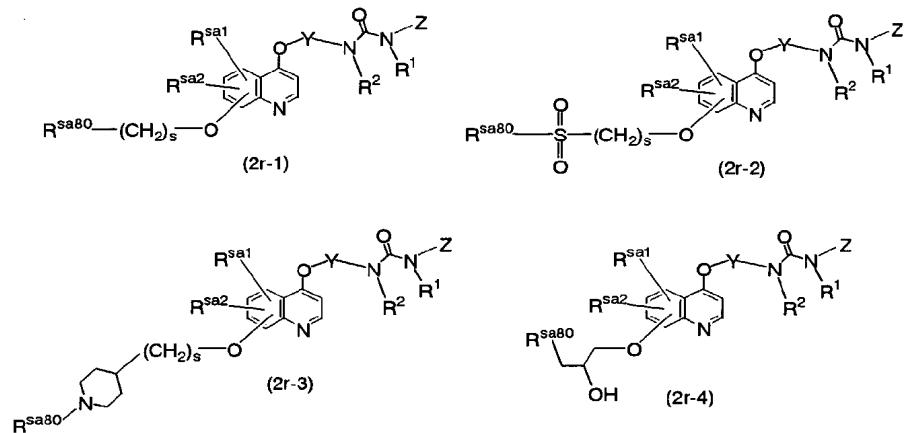
(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

<工程 R - 3 >

水酸基のトリフラート化の工程である。化合物（r-6）パラニトロフェニルトリフラートなどのトリフラート化試薬を作用させることにより目的の化合物（r-7）を得ることができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は0°Cから加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。塩基として、炭酸カリウムなどを使用することができる。

<工程 R - 4 >

トリフラーート基のシアノ基への変換反応である。化合物（r-7）にジンクサイアナイド ( $Zn(CN)_2$ ) などのシアノ化試薬を作用させることにより目的の化合物（r-8）を得ることができる。触媒として、テトラキストリフェニルfosfinパラジウムなどを使用することができる。反応溶媒は、ジメチルホルムアミドなを使用することができ、反応温度は室温から加熱還流温度であり、反応時間は10分から30時間である。



(式中、各記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 R - 5 >

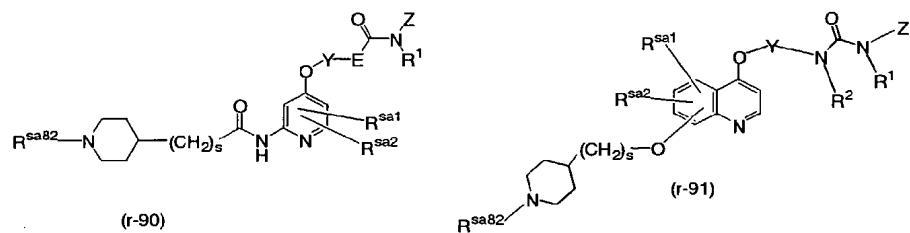
置換基  $\text{R}^{\text{s a}71}$  中にチオエーチル基がある場合の化合物 (r - 3) に 3 - クロロ過安息香酸などの酸化剤を反応させ化合物 (2 r - 2) を得る工程である。反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルムなどを使用でき、反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から室温である。

#### <工程 R - 6 >

置換基  $\text{R}^{\text{s a}71}$  中に塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子やメタノスルホニルオキシ基などの脱離基、あるいはエポキシド基などがある場合の化合物 (r - 3) に求核剤を反応させて化合物 (2 r - 1) または化合物 (2 r - 4) を得る工程である。求核剤としては具体的には例えば、トリアゾールあるいはイミダゾールなどの含窒素芳香族環誘導体、モルホリン、ピロリジンなどのアミン誘導体、アルコール誘導体、フェノール誘導体、チオール誘導体などの求核剤を反応させることができる。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用できる反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から加熱還流温度であり、塩基として炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどを使用することもできる。

#### <工程 R - 7 >



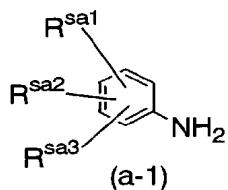
(式中、R<sup>s a 8 2</sup>はt-ブトキシカルボニル基、ベンジル基などのアミノ基の保護基を意味する。その他各記号は前記定義と同意義を意味する。)

保護基で保護されたアミノ基がある化合物（r-90）または化合物（r-91）はアミノ基の脱保護反応をおこない、つづいて脱保護されたアミノ基をアルキル化することができる。

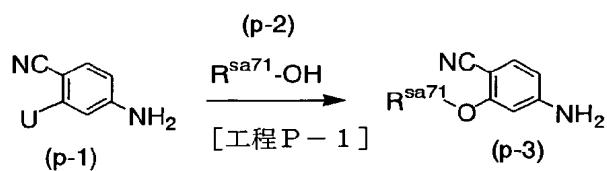
(1) アミノ基の脱保護反応の工程；脱保護の試薬として、トリフルオロ酢酸、塩酸などが使用できる。また、保護基がベンジル基の場合、通常の接触還元反応（水酸化パラジウム-水素など）による脱保護反応も使用できる。溶媒として、トリフルオロ酢酸、メタノール、エタノールなどが使用できる。反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0°Cから加熱還流温度である。

(2) 脱保護されたアミノ基をアルキル化の工程；脱保護されたアミノ誘導体にアルデヒド誘導体あるいはケトン誘導体を反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元することにより化合物（2r-3）を得ることができる。反応溶媒として、メタノール、テトラヒドロフランなどが使用でき、反応時間は10分から30時間であり、反応温度は0°Cから加熱還流温度である。

[製造方法 15 ]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の別途合成方法

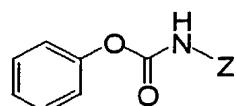


(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

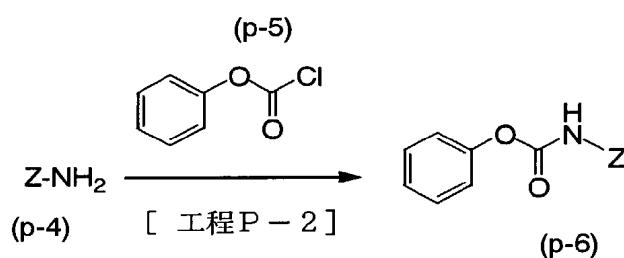
#### <工程 P - 1 >

化合物 (p - 1) を水素化ナトリウムなどの塩基存在化、アルコール誘導体 (p - 2) を反応させ化合物 (p - 3) を得ることができる。1-メチルピロリドンやN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で反応を行い合成することができる。反応時間は 10 分から 30 時間であり、反応温度は 0 °C から 加熱還流温度である。

#### [製造方法 16 ]



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。) で表される化合物の別途合成方法



(各式中の記号は前記定義と同意義を意味する。)

#### <工程 P - 2 >

カーバメート誘導体を得る反応である。アミノ誘導体にフェニルクロロフォルメートを作用させることにより得ることができる。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができ、反応温度は 0 °C から 加熱還流温度であり、反応時間は 30 分から 30 時間である。

上記反応は適宜、アミノ基、水酸基やカルボキシル基などの反応性の官能基を保護して行われる。

アミノ基の保護基として、具体例を挙げると、通常、有機合成上アミノ基の保護基として知られている基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、たとえばホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、プロピオニル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、チエニルアセチル基などの置換または非置換の低級アルカノイル基；ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などの置換または非置換の低級アルコキシカルボニル基；メチル基、t-ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、トリチル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、ピバロイルオキシメチル基などの置換低級アルキル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などの置換シリル基；トリメチルシリルメトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルメトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリルエトキシメチル基などの置換シリルアルコキシアルキル基；ベンジリデン基、サリチリデン基、p-ニトロベンジリデン基、m-クロルベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)-4-ハイドロキシベンジリデン基、3,5-ジ(t-ブチル)ベンジリデン基などの置換または非置換のベンジリデン基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

水酸基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上水酸基の保護基として知られている基で保護された水酸基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、例えば水酸基の保護基としてはトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などの低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などの低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基などのアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基などのアシル基；例えばt-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基などの低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオ

キシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基などのアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基などのアラルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

カルボキシル基の保護基としては、具体例を挙げると、通常、有機合成上カルボキシル基の保護基として知られている基で保護されたカルボキシル基であればいかなる基でもよく特に限定されないが、カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、t-ブチル基のような直鎖状若しくは分岐鎖状の炭素数1～4の低級アルキル基、例えば2-ヨウ化エチル基、2,2,2-トリクロロエチル基のようなハロゲノ低級アルキル基、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、イソブトキシメチル基のような低級アルコキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基のような低級脂肪族アシルオキシメチル基、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基のような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチル基、例えばベンジル、p-メトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基のようなアラルキル基、ベンズヒドリル基およびフタリジル基などを挙げることができる。

これらの保護基の脱離は、使用した保護基の種類に応じ、加水分解、還元など常法により行うことができる。

また、カルボキシル基のエステルとしては、有機合成上通常用いられるものであれば特に限定されず、生理学上許容され、そして生理的条件下で加水分解されるエステル基を含むもので、具体的には例えば、炭素数1ないし6のアルキル基、炭素数6ないし12のアリール基、ベンジル基などの炭素数7ないし20のアラルキル基、炭素数7ないし20のヘテロアリールアルキル基、4-メトキシベンジル基、アルカノイルオキシアルキル基、例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基またはピバロキシメチル基、アルコキシカルボニルオキシアルキ

ル基、例えばメトキシカルボニルオキシメチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基または2-メトキシカルボニルオキシエチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソ-4-イル)-メチル基などを挙げることができる。

本発明で使用しうる溶媒としては、反応を阻害しないものであって、通常有機合成上用いられているものであればいかなる溶媒でもよく特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどの低級アルコール類、エチレングリコール、グリセリンなどのポリアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロヘキサンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、2-メトキシエタノール、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、フタル酸ジエチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、モノクロルベンゼン、ニトロベンゼン、インデン、ピリジン、キノリン、コリジン、フェノールなどの芳香族類、ペンタン、シクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油ベンジン、石油エーテルなどの炭化水素類、エタノールアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、アニリン、ジメチルアニリン、ベンジルアミン、トルイジンなどのアミン類、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾロン、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ヘキサメチルリン酸トリアミド、ヘキサメチル亜リン酸トリアミドなどのリン酸アミド類、水、その他一般に使用される溶媒などの一種もしくは二種以上の混合溶媒を挙げることができ、その混合比は特に限定されない。

塩基としての具体例を挙げると、通常、有機合成上塩基として知られているものであればいかなるものでもよく特に限定されないが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリ

エチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ブチルリチウム、ナトリウムメチラート、カリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムまたはカリウムアルコラートなどが挙げられる。

ハロゲン化剤としての具体例を挙げると、ホスゲン、ジホスゲン(ホスゲン2量体)、トリホスゲン(ホスゲン3量体)、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、トリクロロメチル・クロロホルメイト、塩化オキザリルや、酸アミドまたはリン酸アミドにこれらハロゲン化剤を作用させて得られるビルスマイヤー試薬など、通常酸ハロゲン化物の合成に用いられているハロゲン化剤であれば、いずれも用いることができる。

還元剤としては、通常有機合成に用いられているものであればよく、特に限定されないが、例えばNaBH<sub>4</sub>、LiBH<sub>4</sub>、Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>、NaBH<sub>3</sub>CN、Selectride、Super Hydride(LiBHEt<sub>3</sub>)、LiAlH<sub>4</sub>、DIBAL、LiAlH(t-BuO)<sub>3</sub>、Red-al、binapなどの他、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどの接触水素添加触媒などが挙げられる。

以上の反応終了後、所望により通常の処理法によって、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂などを用いるカラムクロマトグラフィーや適当な溶媒から再結晶することにより精製することが可能である。

本明細書中において「薬理学的に許容できる塩」としては、特に種類は限定されないが、たとえば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、N-メチ

ルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

本発明に係る医薬の投与量は症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態、疾患の種類などにより異なるが、通常成人1日当たり $100\mu\text{g} \sim 10\text{ g}$ であり、1～数回に分けて投与される。

本発明に係る医薬の投与形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口または非経口的に投与することができる。

これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤など、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

これらの成分としては例えば、動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固体パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロレンブロックポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸の

アルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

本発明による化合物はインビトロにおいて、1) 血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成、2) 単独の血管新生因子によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成、3) 種々の血管新生因子の受容体キナーゼを強力に抑制する。さらにこれらの作用を有する化合物群の中に癌細胞の増殖を抑制する化合物も見出した。内皮細胞の浸潤・管腔形成は血管新生における重要なプロセスであり、その阻害作用を有する化合物は血管新生抑制作用を有する。しかも、生体における血管新生は単独の血管新生因子ではなく複数の血管新生因子の相加・相乗的な作用により進行することが知られている((1) Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaijer R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF -alpha, bFGF and VEGF on the formation of tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177-1188.;(2)Tallquist MD, Soriano P, Klinghoffer RA. Growth factor signaling pathways in vascular development. Oncogene 1999, 18, P7917 -7932 .)。したがって、癌細胞などにより産生される複数の血管新生因子により誘導される管腔形成を抑制する本発明化合物は生体において強力な血管新生阻害作用を示すことが期待され、血管新生阻害剤として極めて有用である。

本発明に係る化合物の生化学的活性および医薬としての作用効果（血管新生阻害活性、抗腫瘍活性など）は、以下の方法により評価することができる。

なお、以下の薬理試験例で使用される略号の一覧を示す。

#### <略号一覧>

DNA (deoxyribonucleic acid、デオキシリボ核酸)  
 VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2、血管内皮増殖因子受容体2)  
 human placenta (ヒト胎盤)  
 Hepes (N-[2-Hydroxyethyl] piperazine-N

‘-[2-ethanesulfonic acid]、ヘペス(緩衝液)  
MgCl<sub>2</sub> (Magnesium Chloride、塩化マグネシウム)  
MnCl<sub>2</sub> (Manganese Chloride、塩化マンガン)  
Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> (Sodium Orthovanadate (V)、オルトバナジン(V)酸ナトリウム)  
ATP (Adenosine 5'-Triphosphate、アデノシン 5'-三リン酸)  
EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸)  
HTRF (Homogenous Time-Resolved Fluorescence、時間分解蛍光)  
FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor 1、線維芽細胞増殖因子受容体1)  
PDGFR $\beta$  (Platelet derived growth factor receptor receptor $\beta$ 、血小板由来増殖因子受容体 $\beta$ )  
HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝細胞増殖因子受容体)  
EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮増殖因子受容体)  
Tris (Tris(hydroxymethyl)aminomethane、トリス(緩衝液))  
NaCl (Sodium Chloride、塩化ナトリウム)  
BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清アルブミン)  
HRP (Horseradish peroxidase、ホースラディッシュ  
ペーオキシダーゼ)  
EGTA (N, N, N', N' -Tetraacetic acid、N, N,  
N', N' -四酢酸)  
SDS (Sodium Dodecyl sulfate、ドデシル硫酸ナトリウム)

N P - 4 0 (N o n i d e t P - 4 0、ノニデットP-40)

P C R : p o l y m e r a s e c h a i n r e a c t i o n , ポリメラーゼ連鎖反応

R T - P C R : r e v e r s e t r a n s c r i p t i o n - p o l y m e r a s e c h a i n r e a c t i o n , 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

R N A : r i b o n u c l e i c a c i d , リボ核酸

c D N A : c o m p l e m e n t a r y D N A , 相補的DNA

c R N A : c o m p l e m e n t a r y R N A , 相補的RNA

d N T P : d A T P , d C T P , d G T P , d T T P から成る混合物

U T P : U r i d i n e 5' - t r i p h o s p h a t e 、ウリジン 5' - 三リン酸

C T P : C y t i d i n e 5' - t r i p h o s p h a t e 、シチジン 5' - 三リン酸

d A T P : 2' - D e o x y a d e n o s i n e 5' - t r i p h o s p h a t e 、2' - デオキシアデノシン 5' - 三リン酸

d C T P : 2' - D e o x y c y t i d i n e 5' - t r i p h o s p h a t e 、2' - デオキシシチジン 5' - 三リン酸

d G T P : 2' - D e o x y g u a n o s i n e 5' - t r i p h o s p h a t e 、2' - デオキシグアノシン 5' - 三リン酸

d U T P : 2' - D e o x y u r i d i n e 5' - t r i p h o s p h a t e 、2' - デオキシリジン 5' - 三リン酸

G A P D H : g l y c e r a l d e h y d e 3 - p h o s p h a t e d e h y d r o g e n e a s e

F B S : F e t a l b o v i n e s e r u m , ウシ胎児血清

P B S : P h o s p h a t e b u f f e r e d s a l i n e , リン酸緩衝生理食塩水

M T T : (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide;Thiazolyl blue)

D M S O : D i m e t h y l s u l f o x i d e , ジメチルスルフォキシド

PDGF : Platelet derived growth factor,  
血小板由来増殖因子

EGF : Epidermal growth factor, 上皮増殖因子

FGF2 : Fibroblast growth factor2, 繊維芽細胞増殖因子2

VEGF : Vascular endothelial growth factor, 血管内皮増殖因子

HGF : Hepatocyte growth factor, 肝細胞増殖因子

TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis factor alpha, 腫瘍壞死因子アルファ

FCS : Fetal Bovine Serum

EGM-2 : Endothelial Cell Growth Medium - 2

薬理試験例1 : 血管新生因子混合物刺激による血管内皮細胞の invasive tube formation (浸潤性管腔形成)に対する阻害作用

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) は報告されている方法 (新生化学実験講座 “細胞培養技術”、p. 197-202) に従って単離し、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37°C) において EGM-2 培地 (クロネティクス社より購入) を用い confluent になるまで培養した。Transwell (コスター社より購入) 培養プレートの inner well に 0.4 ml のウシフィブリノージエン (シグマ社より購入) を加え 0.7 units/ml units/ml のトロンビン (シグマ社より購入) で固ませた。HUVECをトリプシン、EDTAを用いて回収した後、内皮細胞培養用無血清培地 (Human Endothelial Serum Free Medium Basal Growth Medium, SFMと略す、GIBCO BRL社より購入) に懸濁し、この細胞懸濁液 0.4 ml (1.4 × 10<sup>5</sup> 個) を固ませたフィブリングルの上に播種し、約 4 時間 5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中 (37°C) で培養した。4 時間後、Transwell の outer chamber に血管新生因子の混合物 {10 ng/ml EGF (GIBCO BRL社より購入)、30 ng/ml

m1 FGF2 (GIBCO BRL社より購入)、75ng/ml VEGF(和光純薬より購入)、50ng/ml HGF(R&D社より購入)、7.5ng/ml TNF- $\alpha$ (ゲンザイム社より購入) [各血管新生因子の濃度は用いたHUECのロットによって多少変わる] }と希釈した被検物質を含む1.5mlのSFM溶液を加え5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37°C)で培養した。被検物質添加後、2日目および4日に新たに調製した血管新生因子の混合物と被検物質を含む1.5mlのSFM溶液に交換した。被検物質添加開始日より6日にinner wellの培養上清を吸引除去した後、PBSに溶解した3.3mg/ml MTT(シグマ社より購入)溶液0.4mlを加え約1時間5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中(37°C)で培養した。MTTによって染色されたフィブリングル内に形成される管腔(tube)の数を顕微鏡観察によりスコア化した。即ち、被検物質非存在下での管腔の数を+++、管腔が全く形成されていない時の数を-とし、被検物質を作らせた時の管腔の数を+++、++、+、+/−、−の5段階でスコア化することにより被検物質の阻害作用の強さを評価した。